HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI
ODBOR ZA TUMORE

BOLESTI DOJKE

ZBORNIK RADOVA
XIX. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 17. 9. 2009. U ZAGREBU
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI

ZAGREB, 2009.

XIX. ZNANSTVENI SASTANAK "BOLESTI DOJKE"

PA-101-665

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ODBOR ZA TUMORE

Urednik
Ivan PRPIĆ

Recenzenti
Ivan PRPIĆ
Josip UNUŠIĆ

Uredništvo
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti
Zagreb, Hebrangova 1, 10000 Zagreb
Tel.: 48-95-171, Fax.: 48-19-979

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 712932

ISBN 978-953-154-889-2

rev. 22

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI
ODBOR ZA TUMORE

BOLESTI DOJKE

ZBORNIK RADOVA
XIX. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 17. 09. 2009.
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI

ZAGREB
kolovoz 2009.

KNJIŽNICA
HRVATSKE AKADEMIJE
ZAGREB

SADRŽAJ

ONKOLOŠKI FORUM

Slobodan Vukičević
Otkriće novih lijekova za liječenje osteoporoze 3

Velimir Šimunić
Simptomi i liječenje manjka estrogena u bolesnica s rakom dojke 13

METASTATSKI RAK DOJKE

Rudolf Tomek
Proces metastaziranja raka dojke i adjuvantno liječenje u cilju smanjenja rane pojave metastaza 29

Božena Šarčević
Kliničko značenje mikrometastatske bolesti kod raka dojke 41

Martina Bašić-Koretić, Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof
Klinička vrijednost dijagnostičkih pretraga za otkrivanje ranih nesimptomatskih metastaza raka dojke 49

Eduard Vrdoljak, Gordana Berić Jozić, Lidija Bošković, Marija Ban
Suvremeno sustavno i lokalno liječenje metastatskog raka dojke 65

HORMONALNO LIJEČENJE RAKA DOJKE

Damir Vrbanec
Adjuvantno hormonalno liječenje raka dojke 2009 – dostignuća i perspektive 95

Darko Županc
Nuspojave i posljedice hormonalnog liječenja raka dojke na kvalitetu života bolesnica 103

AKTUALNE TEME

Damir Miletić, Ivo Mendrila, Marzena Mazur Grbac, Barbara Čandrlić, Petra Valković
Minimalno invazivna biopsija dojke – novi standard u dijagnostici bolesti dojke 113

Boris Brkljačić, Gordana Ivanac, Ana Hrkać Pustahija, Renata Huzjan-Korunić, Igor Čikara
Uloga magnetske rezonancije dojke prije operacije karcinoma s očuvanjem dojke 121

KIRURGIJA RAKA DOJKE S OČUVANJEM DOJKE

Josip Fajdić
Međunarodni dogovor o kirurgiji raka dojke s očuvanjem dojke – da li su medicinske kontraindikacije glavni razlog da se u nekih bolesnica ova metoda ne primjenjuje? 131

Jasminka Jakić-Razumović
Uloga patologa u liječenju raka dojke s očuvanjem dojke 143

Mladen Stanec, Miroslav Lesar, Danko Velemir Vrdoljak, Ivan Milas, Zvonimir Zore, Tomislav Orešić, Andrej Roth, Ivan Penavić, Dubravka Mužina, Mario Begović, Mirko Gulan, Ilija Guteša, Gordan Tometić, Goran Mušterić
Čimbenici koji utječu na rezultate liječenja raka dojke s očuvanjem dojke 151

Davor Mijatović, Radojko Ivrlač, Krešimir Bulić, Zoran Veir, Dinko Bagatin, Bruno Cvjetičanin, Anto Dujmović, Mladen Duduković, Sanda Smuđ
Kako spriječiti i ispraviti asimetriju i deformaciju dojke kod kirurškog liječenja karcinoma s očuvanjem dojke 165

RADIOTERAPIJA RAKA DOJKE

Mirko Šamija, Mladen Solarić
Međunarodni dogovor o radioterapiji i tehničkom pristupu zračenju kao sastavnom dijelu poštedno operiranog liječenja raka dojke 175

Zdenko Krajina, Tanja Badovinac, Nera Šarić, Josip Joachim Grah, Krešimir Lončar, Saša Badžek, Marijana Cota
Različita mišljenja o koristi adjuvantne radioterapije aksile u bolesnica s ranim rakom dojke i 1-3 pozitivna limfna čvora 187

Nina Dabelić, Jasna Radić, Marijana Jazvić, Željko Soldić, Ante Bolanča, Zvonko Kusić
Dileme u redoslijedu adjuvantnog sustavnog liječenja i radioterapije raka dojke 203

Marija Petković, Ingrid Belac-Lovasić, Ines Mrakovčić Šutić, Dragan Trivanović, Franjo Lovasić
Molekularna podloga rezistencije raka dojke na radioterapiju 218

ONKOLOŠKI FORUM

UDK 616.7-007.234
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

OTKRIĆE NOVIH LIJEKOVA ZA LIJEČENJE OSTEOPOROZE

Slobodan Vukičević

Laboratorij za mineralizirana tkiva,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Osteoporoza je metabolička bolest kosti koja zahvaća 8-10% stanovništva. Prijelom je najteža posljedica osteoporoze, pa je veoma važno otkriti bolesnike koji imaju povećani rizik nastanka prijeloma, dati im farmakološku terapiju i savjetovati im promjenu načina života. Temelj terapije su antiresorptivni lijekovi. Nedavno su završila klinička ispitivanja novih SERM-ova, bazodoksifena i lazofoksifena, koji imaju značajan učinak na sprječavanje gubitka koštane mase. Prikazane su i novootkrivene molekule BMP-6, TSH, inhibitori proteosoma i leptin koje značajno utječu na koštanu masu.

Ključne riječi: selektivni modulatori estrogenskih receptora, paratireoidni hormon, TSH, BMP-6, inhibitori proteosoma, leptin

Osteoporoza je veliki društveno-ekonomski i javnozdravstveni problem jer zahvaća 8-10% populacije i poprima epidemijske razmjere. Uzrok je znatne invalidnosti i smrtnosti, a liječi se samo 10-20% populacije. U Hrvatskoj se godišnje troši oko 80 milijuna kuna za lijekove u bolesnika s osteoporozom, a tendencijom porasta je 20-30% godišnje. U ovome izlaganju osvrnut ću se uglavnom na nove lijekove, te na otkrića molekula koje bitno utječu na koštanu masu, što bi u budućnosti moglo dovesti do otkrića novih lijekova. U većini kliničkih i temeljnih istraživanja sudjelovali su i naši znanstvenici s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Novi antiresorptivni lijekovi

Antiresorptivni lijekovi smanjuju učestalost prijeloma za otprilike 50-60%. Unatrag 10 godina puno se pažnje posvećuje skupini lijekova poznatih kao selektivni modulatori estrogenskih receptora [engl. „selective estrogen response modifiers", SERM]. Oni djeluju putem estrogenskih receptora u svrhu smanjenja rizika najčešćih uzroka invalidnosti i smrti u postmenopauzalnih žena, uključujući prijelome,

rak dojke i kardiovaskularne bolesti. Idealni SERM imao bi sve korisne učinke estrogena na kost i kardiovaskularni sustav uključujući snižavanje krvnih lipida, bez štetnih učinaka estrogena na maternicu i dojku. Glavni predstavnik ove skupine je raloksifen, prema kojemu se uspoređuju svi ostali predstavnici skupine, jer je njegova djelotvornost najbolje poznata [1]. Postoje razni molekularni mehanizmi kojima SERM-ovi ostvaruju djelovanja slična estrogenima u jednim tkivima, a antiestrogenska djelovanja u drugim tkivima [2]. Različite domene receptora različito su aktivirane u različitim tkivima, što je bit djelovanja SERM-ova, a to ima za posljedicu tkivnu specifičnost lijeka. Djelovanje na kost i lipide može se usporediti s estrogenima. Nedavno su okončana klinička ispitivanja dva nova antiresorptivna lijeka iz grupe SERM-ova; bazodoksifen (Conbriza, Wyeth Pharmaceuticals) i lazofoksifen (Oporia, Pfizer). U oba multicentrička istravanja naši su istraživači dali značajan doprinos [3,4). Bazodoksifen novi je SERM koji ima tkivno specifične značajke kako bi izazvao pozitivne učinke na kost i metabolizam lipida bez posljedičnih učinaka na maternicu ili tkivo dojke [5-7]. Lijek sprječava gubitak kosti i smanjuje brzinu koštane pregradnje bez poticanja endometrija, što je pokazano u randomiziranoj kontroliranoj studiji u zdravih postmenopauzalnih žena s normalnim ili niskim BMD [8]. Sigurnost i učinkovitost bazodoksifena u liječenju postmenopauzalnih žena sa osteoporozom uspoređena je u studiji faze III koja je osim placeba po prvi puta upotrijebila aktivni komparator (raloksifen). U toj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo i studiji s aktivnim kontrolnim lijekom, zdrave postmenopazalne žene s osteoporozom u dobi od 55 do 85 godina liječene su sa bazodoksifenom od 20 i 40 mg dnevno, raloksifenom 60 mg dnevno, ili placebom. Primarni cilj bio je istražiti pojavu novih prijeloma kralješka nakon 36 mjeseci, dok su sekundarni ciljevi uključivali nevertebralne prijelome, BMD i markere koštane pregradnje. Unutar 6847 bolesnica pojava novih prijeloma kralježaka bila je značajno manja s obje doze bazodoksifena (2,4%) i raloksifena (2,3%) u usporedbi s placebom (4,1%) sa relativnim smanjenjem rizika od 42% (20mg), 37% (40mg) i 42% (60mg) raloksifena. Učinak terapije bio je jednak među bolesnicima bez obzira na postojanje ili odsustvo prethodnog prijeloma kralješka. Pojava nevertebralnih prijeloma sa bazodoksifenom ili raloksifenom nije se značajno razlikovala od placeba. U post-hoc analizi podskupine žena sa povećanim rizikom prijeloma (T-score na vratu kuka manji od -3) bazodoksifen od 20mg pokazao je 50% smanjenja rizika nevertebralnih prijeloma u odnosu na placebo (P=0,02), dok je 44% smanjenja rizika uočeno u bolesnica liječenih sa 60 mg raloksifena (P=0,05). Bazodoksifen značajno je popravio BMD i smanjio markere koštane pregradnje (P>0,001 vs. placebo). Incidencija vazodilatacije, grčeva u nogama i pojave venske tromboembolije bila je povećana s bazodoksifenom i raloksifenom u usporedbi s placebom. Prema tome, bazodoksifen značajno smanjuje rizik od novih prijeloma kralješka u postmenopauzalnih žena s osteoporozom i smanjuje rizik nevertebralnih prijeloma u bolesnica s povećanim rizikom prijeloma.

Prethodna klinička istraživanja estrogena, SERMova i tibolona utvrdila su da svi lijekovi smanjuju rizik prijeloma kralježaka. Međutim, niti jedan oblik liječenja ne smanjuje rizik nevertebralnih lijekova, karcinoma dojke, koronarne bolesti srca i moždanog udara bez povećanja rizika venskih tromboemboličkih inzulta i raka endometrija u iste skupine ispitanika [9-12]. Lazofoksifen je nesteroidni SERM sa visokom afinitetom za estrogenske receptore koji smanjuje koštanu resorpciju, gubitak kosti i razinu LDL kolesterola u postmenopauzalnih žena [13]. Kliničko istraživanje smanjenja rizika u postmenopauzalnih žena liječenih lazofoksifenom (Postmenopausal Evaluation And Risk – reduction with Lazofoksifen – PEARL) bilo je dizajnirano kako bi se istražilo da li lazofoksifen smanjuje rizik od prijeloma, estrogen receptor pozitivnog raka dojke i kardiovaskularne bolesti u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Studija je bila međunarodna multicentrička, randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana. Uključeno je 8556 žena dobi od 59 do 80 godina sa koštanom gustoćom u području vrata kuka ili kralješka u iznosu od T≤2,5 koje su liječene sa lazofoksifenom 0,25 ml/d ili placebom u trajanju od 5 godina. Primarni ciljevi studije bili su frakture kralješka, estrogen receptor pozitivni karcinom dojke i nevertebralni prijelomi; dok su sekundarni ciljevi uključivali koronarnu bolest srca i moždani udar. Rezultati su pokazali da je u usporedbi sa placebom lazofoksifen u dozi od 0,5 mg/d smanjio rizik od prijeloma kralješka za 42%, nevertebralnih prijeloma za 24%, ER+ raka dojke za 81%, koronarnih događaja za 32% i moždanog udara za 36%. Doza od 0,25 mg/d smanjila je rizika od prijeloma kralješka 31%za i moždanog udara za 39%, ali nije značajno smanjila pojavu nevertebralnih prijeloma, ER+ raka dojke ili srčanih tegoba. Obje doze povećale su učestalost venske tromboembolije. Rak endometrija nije bio različit u odnosu na placebo, dok su pacijentice koje su primale lazofoksifen imale povećanu učestalost grčeva u nogama, napadaje crvenila lica i vaginalna krvarenja, te manju učestalost artralgije i nesanice. Prema tome, lazofoksifen u dozi od 0,5 mg/d prvi je SERM odobren od EMEA-e koji smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Osim toga, lazofoksifen učinkovito smanjuje rizik od ER+ raka dojke, infarkta i moždanog udara, i ne povećava rizik raka endometrija, međutim, kao i ostali SERMovi povećava rizik od venske tromboembolije. Smanjenje rizika prijeloma kralješka od 42% nakon tri godine liječenja lazofoksifenom isto je kao i rezultat dobiven raloksifenom, bazodoksifenom, estrogenom, oralnom primjenom bisfosfonata i tibolonom [14-19). Smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma slično je rezultatima primjene drugih antiresorptivnih terapija u žena s osteoporozom [14-19]. Raloksifen ne smanjuje rizik nevertebralnih prijeloma pa pretpostavljamo da lazofoksifen ima pojačani učinak na koštani metabolizam. Smanjeni rizik ER+ raka dojke uočen sa 0,5 mg/d lazofoksifena sličan je rezultatu dobivenom primjenom raloksifena u žena s osteoporozom, kao i onom za tamoxifene i raloksifen u žena s povećanim rizikom raka dojke [20-22].

Paratireoidni hormon

Paratireoidni hormon (PTH), kad se primjenjuje intermitentno u malim dozama, ima anabolički učinak na kost [23]. Taj anabolički učinak posredovan je stvaranjem peptidnih koštanih čimbenika rasta kao što je inzulinu sličan čimbenik rasta („insulin like growth factor", IGF) i TGF-β [24]. Kad se PTH primjenjuje kontinuirano u velikim dozama, dolazi do povećane koštane pregradnje i gubitka koštane mase. Učinak se ponajprije očituje na trabekularnoj kosti aksijalnog skeleta. Povećanje koštane pregradnje pri liječenju PTH-om uzrokuje poroznost kortikalne kosti, ali uz zadebljanje endostalne i periostalne površine [25, 26]. Ukupno, ovim djelovanjima je povećana čvrstoća kosti, što je potvrđeno u biomehaničkim mjerenjima. Pretklinička istraživanja pokazala su da PTH može inducirati stvaranje osteosarkoma u štakora nakon 18 mjeseci primjene, što nije potvrđeno u ljudi [26]. Nekoliko je razloga kojima se to može objasniti, a najvažnije da je biologija kosti štakora i čovjeka različita, doze koje su primjenjivane u eksperimentalnim uvjetima nekoliko su tisuća puta veće od doza koje se primjenjuju u ljudi. Nema studije ili podataka da bi ograničena primjena teriparatida na 18 mjeseci u dozi 20 μg na dan mogla dovesti do nastanka osteosarkoma u ljudi.

Peptidni čimbenici rasta

Važna uloga peptidnih čimbenika rasta u regulaciji koštanog metabolizma stavlja ih u red potencijalnih lijekova za poticanje stvaranja kosti. Peptidni se čimbenici rasta moraju primjenjivati parenteralno, što je najveća prepreka njihovoj uporabi u bolesnika s kroničnim bolestima. Koštani morfogenetski protein (eng. bone morphogenetic protein, BMP-6) peptidni je čimbenik rasta kod kojeg je pokazana djelotvornost oralne primjene. U kroničnih bolesnika vrlo je teško osigurati redovitost primjene parenteralnog lijeka. Sistemna primjena peptidnih čimbenika uzrokuje jake nuspojave ili npr. fibrozu zbog proliferacije mezenhimalnih stanica uz primjenu TGF-β. Njihova korist je dakle moguća samo u lokalnoj primjeni. Postoje pokušaji da se peptidni čimbenici ciljano vežu na skelet, npr. njihovim vezanjem za bisfosfonate, odnosno da se nađu male molekule (koje se mogu primjenjivati oralno) i koje reguliraju njihovu lokalnu proizvodnju u kosti. Brojnim smo istraživanjima otkrili i dokazali da BMP-6 ima specifičan učinak na kost, bez sistemskih nuspojava [27]. Iako su mnoga istraživanja nedvosmisleno pokazala da koštani morfogenetski proteini potiču stvaranje nove kosti lokalno u životinja i ljudi, i to kada se primijene ektopički i kada se ugrade između koštanih krajeva u bolesnika sa odgođenim cijeljenjem ili akutnim prijelomom, do nedavno nije postojao dokaz da sistemski primijenjeni rekombinantni BMP može utjecati na volumen kosti u štakorskom modelu osteoporoze. U našim smo istraživanjima istražili učinak sistemski primijenjenog BMP-6 na stvaranje kosti u starih ovarijektomiranih štakora i po prvi puta pokazali

da je BMP-6 novi potencijalni lijek za liječenje gubitka koštane mase u bolesnika s osteoporozom uz potpuno novi mehanizam koji uključuje povećanje stvaranja kosti i supresiju koštane razgradnje. BMP-6 primijenjen sistemski povećao je volumen kosti i mehaničke značajke spužvaste i kortikalne kosti, površine osteoblasta, osteokalcina i osteoprotegerina u serumu, smanjio je površinu osteoklasta, C-telopeptida u serumu, kao i interleukina 6. Estradiol je u istom modelu bio značajno manje učinkovit i nije imao sinergistički učinak sa BMP-6. To je važno stoga što smo u miševa kojima je izbačen gen za BMP-6 dokazali neučinkovitost estradiola u povećanju koštane mase nakon ovarijektomije, što znači da estradiol vjerojatno djeluje barem djelomično putem BMP-6. Štakori kojima je nakon 12 mjeseci liječenja prekinuto davanje BMP-6 održali su povećanu mineralnu gustoću kosti još 12 tjedana. Tako smo po prvi puta pokazali da sistemski primijenjen BMP-6 može ponovno uspostaviti poremećenu mikroarhitekturu i kvalitetu skeleta u osteoporotičnih štakora. Mogućnost oralne primjene i netoksičnost važan su preduvjet za primjenu BMP-6 u liječenju osteoporoze. Dugi je put koji moramo učiniti da bismo utvrdili da je primjena BMP-6 moguća i u ljudi s osteoporozom [27,28].

Tireoidni stimulirajući hormon (TSH)

TSH ključna je molekula u koordinaciji osi hipotalamus-hipofiza-tireoidna žlijezda. Iako se dugo smatralo da primarno djeluje na tireoidnu žlijezdu i kontrolira razvoj folikula, te proizvodnju i lučenje tireoidnog hormona (TH), širok izražaj TSH receptora (TSHR) na različite druge tipove stanica sugerirao je da TSH može imati i druge, do sada neprepoznate funkcije u tkivima izvan tireoidne žlijezde [29]. Nedavno je pokazano da miševi kojima je izbačen gen za TSHR imaju smanjenu koštanu masu, što je ukazalo da TSH možda direktno utječe na koštanu pregradnju [30]. Potencijalna uloga TSH u održavanju koštane mase je nadalje poduprta kliničkim opažanjima. Niske koncentracije TSH u serumu uzrokovane fiziološkim hiperparatiroidizmom ili liječenjem sa TH koreliraju s povećanim rizikom od prijeloma kuka ili kralješka u osteoporotičnih žena starijih od 65 godina [31,32] i smanjenim BMD u zdravih postmenopauzalnih žena [33,34]. U našim smo istraživanjima nedavno pokazali da TSH povećava diferencijaciju osteoblasta i inhibira stvaranje osteoklasta, te da male količine sistemski primijenjenog TSH povećavaju volumen spužvaste i kortikalne kosti, te popravljaju mikroarhitekturu i mehaničku čvrstoću kosti u štakorskom modelu osteoporoze [35,36]. Time je pokazano da TSH ima antiresorptivni i anabolički učinak na koštanu pregradnju u starih ovarijektomiranih štakora. Kako je TSH odobren za kliničku primjenu u dijagnostičke svrhe u bolesnika sa rakom štitne žlijezde, u tijeku je istraživanje u Kliničkom bolničkom centru Zagreb utjecaja niskih doza TSH na koštani metabolizam u bolesnica sa nefunkcionalnom ili odstranjenom štitnom žlijezdom. Obzirom da smo u našim laboratorijskim istraživanjima pokazali da niske doze TSH ne utječu na aktivnost štitne žlijezde, a bitno

djeluju na metabolizam kosti, moguće je da TSH nakon opsežnog testiranja u kliničkim ispitivanjima postane lijek izbora i u bolesnika s osteoporozom, i to ne samo u onih koji nemaju funkcionalnu štitnu žlijezdu.

Inhibitori proteasoma

Ispitujući mehanizme s pomoću kojih se reguliraju čimbenici rasta i transkripcijski čimbenici koji kontroliraju stvaranje kosti, pronađeno je kako djeluje ubikvitin-proteasomski put na izražaj BMP-2 i stvaranje kosti. Ekspresija dpp-a, homologa *bmp-2* i *bmp-4* u drozofili, pod kontrolom je ubikvintin-proteasomskog puta. Na temelju toga zaključeno je da proteasomski inhibitori pojačavaju izražaj BMP-2 i BMP-4 u osteoblastima. Specifični inhibitori podjedinice 20S proteasoma stimuliraju stvaranje kosti i izražaj BMP-2 [37] i mogli bi imati značenje u liječenju bolesti kojih je obilježje gubitak kosti.

Leptin

Leptin je hormon koji izlučuju adipociti, važan za homeostazu energije u organizmu. U bolesnika s osteoporozom prekomjerna težina djeluje zaštitno (38, 39). Adipociti i osteoblasti potječu iz zajedničke stromalne stanice. Inhibicija izlučivanja leptina povećava koštanu masu [40]. Pretpostavlja se da je u pretilih ljudi povećana koštana masa uzrokovana neosjetljivošću na leptin. Stoga bi antagonisti leptina mogli bi imati ulogu stimulatora povećanja koštane mase.

Zaključak

Novi lijekovi za osteoporozu, bazodoksifen i lazofoksifen, značajno će doprinijeti kvaliteti liječenja osteoporoze u postmenopauzalnih žena. U nove kandidatske molekule za povećanje koštane mase ubrajamo BMP-6, TSH, inhibitore proteosoma i leptin.

Literatura

[1] Black LJ, Sato M, Rowley ER. Raloksifen (LY139481 HCI) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. J Clin Invest 1994;93:63–9.

[2] Pennisi E. Drugs' link to genes reveals estrogen's many sides. Science 1996;273:1171.

[3] Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazodoksifen in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008; 23:1923-34.

[4] Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix A, Vukicevic S, Reid DM, Goldstein S, Sriram U, Lee A, Thompson J, Armstrong RA, Thompson DD, Zanchetta J, Kendler D, Eastell R. The Clinical Outcomes of Five Years of Treatment with Lasofoxifene for Postmenopausal Women with Osteoporosis: The PEARL Trial. N Engl J Med, in press

[5] Ronkin S, Northington R, Baracat E, Nunes MG, Archer DF, Constantine G, Pickar JH. Endometrial effects of bazodoksifen acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. Obstet Gynecol 2005; 105:1397– 404.

[6] Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazodoksifen acetate: A selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. Endocrinology 2005; 146:3999–4008.

[7] Komm BS, Lyttle CR. Developing a SERM: Stringent preclinical selection criteria leading to an acceptable candidate (WAY-140424) for clinical evaluation. Ann N Y Acad Sci 2001; 949:317–326.

[8] Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD. Effects of bazodoksifen on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. J Bone Miner Res 2008; 23:525–535.

[9] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:1701-12.

[10] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. 2002; JAMA 288:321-33.

[11] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloksifen: results from a 3- year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282:637-45.

[12] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. 2008; N Engl J Med 359:697-708.

[13] McClung MR, Siris E, Cummings S, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloksifen. Menopause 2006; 13:377-86.

[14] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-22.

[15] Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1):CD004523.

[16] Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1):CD001155.

[17] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280:2077-82.

[18] Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282:1344-52.

[19] Reginster JY, Seeman E, de Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. 2005; J Clin Endocrinol Metab 90:2816-22.

KNJIŽNICA
HRVATSKE AKADEMIJE
ZAGREB

[20] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloksifen on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloksifen Evaluation. JAMA 1999; 281:2189-97.

[21] Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloksifen: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloksifen evaluation. Breast Cancer Res Treat 2001; 65:125-34.

[22] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl. Cancer Inst 1998; 90:1371-88.

[23] Parsons JA, Potts JT Jr. Physiology and chemistry of parathyroid hormone. Clin Endocrino Metab 1972;1:33–78.

[24] Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. J Clin Invest 1989;8:60–65.

[25] Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. J Bone Miner Res 2001;16:1846-53.

[26] Lau KH, Farley JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. Metabolism 1989;38:858–68.

[27] Simic P, Buljan Culej J, Orlic I, Grgurevic L, Draca N, Spaventi R, Vukicevic S. Systemically administered bone morphogenetic protein-6 restores bone in aged ovariectomized rats by increasing bone formation and suppressing bone resorption. J Biol Chem 2006; 281:25509-21.

[28] Simic P, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins: From developmental signals to tissue regeneration. Conference on bone morphogenetic proteins. EMBO Rep 2007; 8:327-31.

[29] Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. J Clin Invest 2002; 110:161–4.

[30] Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115:151–62.

[31] Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. Thyroid 2000; 10:341–8.

[32] Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134:561–8.

[33] Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16:534–40.

[34] Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64:86–90.

[35] Sampath TK, Simic P, Sendak R, Draca N, Bowe AE, O'brien S, Schiavi SC, McPherson JM, Vukicevic S. Thyroid stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture

and strength in aged ovariectomized rats. Journal of Bone and Mineral Research 2007; 22:849-59.

[36] Sun L, Vukicevic S, Baliram R, Yang G, Sendak R, McPherson J, Zhu LL, Iqbal J, Latif R, Natrajan A, Arabi A, Yamoah K, Moonga BS, Gabet Y, Davies TF, Bab I, Abe E, Sampath K, Zaidi M. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105:4289-4294.

[37] Garrett IR, Chen D, Gutierrez G, Zhao M, Escobedo A, Rossini G, Harris SE, Gallwitz W, Kim KB, Hu S, Crews CM, Mundy GR. Selective inhibitors of the osteoblast proteasome stimulate bone formation in vivo and in vitro. J Clin Invest 2003;111:1771-82.

[38] Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:683–86.

[39] Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000;100:197–207.

[40] Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass indeks on bone mineral density in men and women: the Framingham Study. J Bone Miner Res 1993;8:567–73.

UDK 618.19-006-085.357
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

SIMPTOMI I LIJEČENJE MANJKA ESTROGENA U BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Velimir Šimunić

Klinika za ženske bolesti i porode
Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest u žena. Brojni su rizični čimbenici povezani s rakom dojke. Dokazano je da pretilost, povišeni indeks tjelesne mase, debljanje, alkohol i pušenje povisuju rizik za rak dojke. Brojne randomizirane i opservacijske studije pokušavaju odgovoriti na pitanje da li endogeni i egzogeni sterodni hormoni povisuju rizik za rak dojke. Današnji je stav da estrogeni nisu promotor, već možda samo akcelerator onkogeneze. Danas se puno pozornosti posvećuje učinku dugotrajnog djelovanja progesterona, odnosno gestagena, posebice onih koji povisuju inzulinsku rezistenciju, na rizik za rak dojke. Nedvojbeno je da primjena oralne hormonske kontracepcije ne povisuje rizik za rak dojke. Iako su rezultati randomiziranih i opservacijskih studija o povezanosti hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) i rizika za rak dojke kontroverzni, današnji je stav da primjena niskodozažne HNL, započete u ranoj postmenopauzi, u žena koje nisu debele i fizički neaktivne, ne povisuje rizik za rak dojke. Prema zadnjim podacima Registra za rak za 2005. godinu u Hrvatskoj je od raka dojke oboljelo 2303 žena, dok je umrlo 830 žena. Od 2303 žena, 25% oboljelih žena je u prijemenopauzi, a u reprodukcijskoj dobi je njih 15-20%, ili 450 bolesnica godišnje. Zahvaljujući uspješnim programima probira i protokolima liječenja u žena s rakom dojke je dulje preživljenje, pa se sve više pozornosti posvećuje poboljšanju kvalitete života. Gonadotoksičnost kemoterapije rezultira ne samo neplodnošću, već i nizom drugih disfunkcija i poremećaja koji bitno umanjuju kvalitetu života oboljele žene kao što su osteoporoza, urogenitalna atrofija, spolna disfunkcija, ateroskleroza, povećani rizik kardiovaskularnih bolesti, umanjenje kognitivnih funkcija, menopauzalni simptomi (vrući valovi, valunzi, nesanice, promjena raspoloženja). Preporuke za liječenje simptoma i znakova manja estrogena u žena oboljelih od raka dojke nisu konzistentne. Izbor liječenja ovisi o dobi pacijentice, smetnjama i mogućim posljedicama liječenja. Nema jedinstvenog odgovora i konsenzusa glede primjene HNL-a u žena oboljelih i liječenih zbog raka dojke. Prema dosadašnjim istraživanjima primjena HNL-a ne povisuje smrtnost niti rizik za recidiv i kontralateralnu bolest, no ipak se za taj odabir preporučuje oprez i individualni pristup uz informirani pristanak bolesnice. Stoga je preporuka

da se tri do pet godina nakon završetka liječenja žene s rakom dojke primjenjuje niskodozažno kontinuirano kombinirano HNL. U suzbijanju simptoma urogenitalne atrofije, te posljedične spolne disfunkcije, mogu se koristiti vaginalni estrogenski pripravci koji mogu kratkotrajno i privremeno povisiti razinu serumskog estradiola. Upitni su rezultati primjene nehormonskog i nefarmakološkog oblika liječenja u žena oboljelih od raka dojke. Takav oblik liječenja može suzbiti vazomotorne tegobe, ali ne utječe na simptome urogenitalne atrofije i osteoporozu.

Ključne riječi: rak dojke, nuspojave liječenja raka dojke, estrogeni i rak dojke

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest u žena. Razvitak raka dojke je multifaktorijalni proces koji je nedovoljno razjašnjen, a čini se da je ovisan i o načinu života i prehrani.

Kumulativni rizik za tu bolest postoji u 8 do 10% žena. Iako je najviša incidencija nakon 60. godine života, ta bolest nije rijetka niti u reprodukcijsko doba žena. Genetski je uvjetovana samo u 5 do 10% slučajeva. Ostale rizične čimbenike čine manjim dijelom poznati i većim dijelom nepoznati onkogeni i koonkogeni. Preklapanje više rizičnih čimbenika je često i neizbježno i stoga je teško ponekad izdvojiti samo jedan.

Tablica 1. Rizik za rak dojke raste s dobi žene [1]

Dob (godine)	Vjerojatnost za rak dojke unutar 10 godina (%)
20	0,05 (1 na 2044)
30	0,40 (1 na 249)
40	1,49 (1 na 67)
50	2,77 (1 na 36)
60	**2,8 -3,5 %** 3,45 (1 na 29)
70	4,16 (1 na 24)

Tablica 2. Debljina i rizik za rak dojke

Nalaz	Relativni rizik (RR)
Debljina	2,8
BMI > 28,5 kg/m^2	1,26
BMI > 31 kg/m^2	2,52
Opseg struka > 86 cm	1,42
Udio tj. masti ≥ 30%	2,01
Porast tj. težine > 20 kg	1,75
Inzulinska rezistencija	1,60
Nizak adiponektin	1,62

Čitav je niz rizičnih čimbenika za rak dojke koji dokazano povisuju relativni rizik (RR) za 50 do 300%. To su nuliparitet, kasni prvi porođaj, rana menarha i kasna menopauza, dugotrajno liječenje antibioticima, prekomjerno konzumiranje alkoho-

la i debljina [2]. Brojne epidemiološke studije su bez dvojbe utvrdile da su debljina, visok indeks tjelesne mase (body mass index – BMI) i debljanje vrlo važni rizični čimbenici za rak dojke [3]. Te povezanosti pokazujemo u tablici 2.

Valja istaknuti da se žene u SAD od mladosti do 65. godine života prosječno udebljaju 17 kg, te je u postmenopauzi 40 do 50% žena debelo. Svaki prirast tjelesne težine od 10 kg povisuje rizik za rak dojke za 15 do 20%. Alkohol, debljina i pušenje utječu na stanični metabolizam estrogena u dojci, kao i na autokrinu i parakrinu aktivnost. Razina estrogena je tada 20 puta viša u stanicama nego u cirkulaciji. Navedene činjenice svakako treba uzeti u obzir kada se tumače rizici steroidnih hormona na rak dojke. U epidemiološkim istraživanjima rizici se uvijek preklapaju.

Steroidni hormoni i rak dojke

Steroidni hormoni se primjenjuju često u žena reprodukcijske dobi i postmenopauzi. Oralna hormonska kontracepcija (OHK) je u upotrebi 40 godina, a hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) više od 50 godina. Ti preparati spadaju među najistraživanije uopće. Brojne epidemiološke, eksperimentalne i kliničke studije, opservacijske i randomizirane, neprestano mijenjaju naše poimanje ravnoteže između dobrobiti i rizika tih preparata. Posebno su zanimljive i proturiječne rasprave o riziku što estrogeni stvaraju za rak dojke. Današnje mišljenje je da estrogeni nisu promotor, već možda samo akcelerator onkogeneze. Kumulativna ekspozicija endogenim i egzogenim estrogenima i progesteronu (gestagenima) čini se da suodređuje rizik na nastanak raka dojke. Danas sve više raste interes za negativne učinke dugotrajnog djelovanja progesterona, odnosno gestagena. To posebno vrijedi za gestagene koji povisuju inzulinsku rezistenciju (IR).

Oralna hormonska kontracepcija ne povisuje rizik za nastanak raka dojke. Više svjetskih metaanaliza je pokazalo da je bez obzira na dob početka i trajanje korištenja OHK, relativni rizik za rak dojke RR 1,09 [4]. Također su CARE Study i 3 Nations Study na više tisuća ispitanica utvrdile da uz OHK nema povišenog rizika za rak dojke:

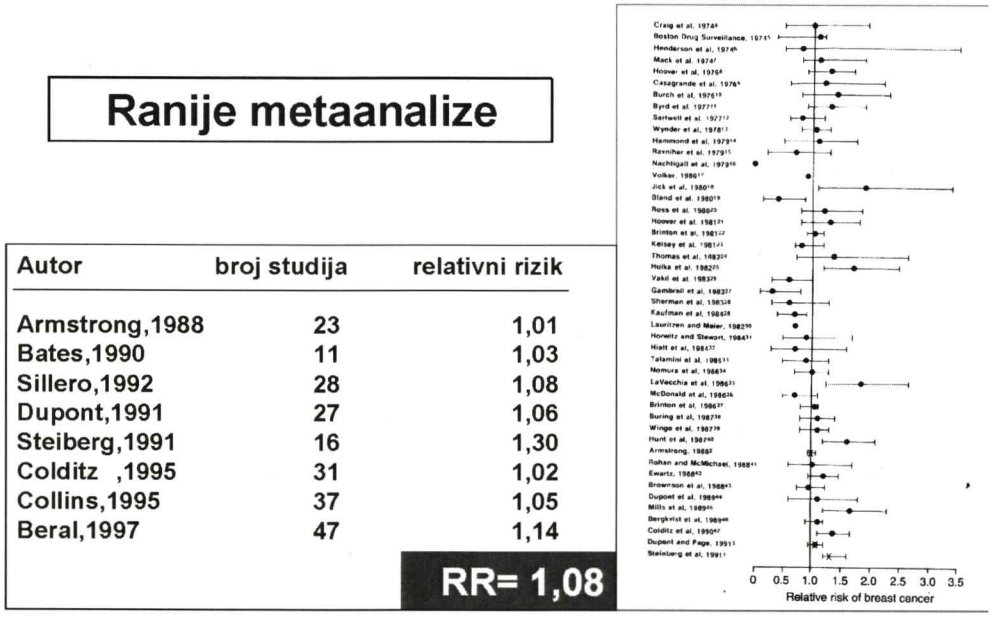
- u sadašnjih i bivših korisnica
- uz rani početak i dugotrajnost
- uz dozu estrogena
- uz različite gestagene
- u žena s obiteljskom opterećenošću
- u BRCA 2 nosioca

Svjetska znanost je također konzistentna u nalazima da OHK za 50% smanjuje rizik za fibrocističnu bolest dojke.

Hormonsko nadomjesno liječenje započeto u ranoj postmenopauzi, kada se koristi do 5 godina, u žene koja nije debela i fizički je aktivna, ne povisuje rizik za

rak dojke [5,6,7]. To su današnji zaključci Svjetskog, Europskog i Sjevernoameričkog društva za menopauzalnu medicinu. Ipak, stotine opservacijskih i randomiziranih istraživanja donijela su kontroverzne nalaze koji i dalje zbunjuju liječnike pri donošenju kliničkih odluka o HNL-u. Rizik za rak dojke uz HNL je još manji ako se koriste preparati niže doze, oni s estradiolom i drugim gestagenima (progestageni).

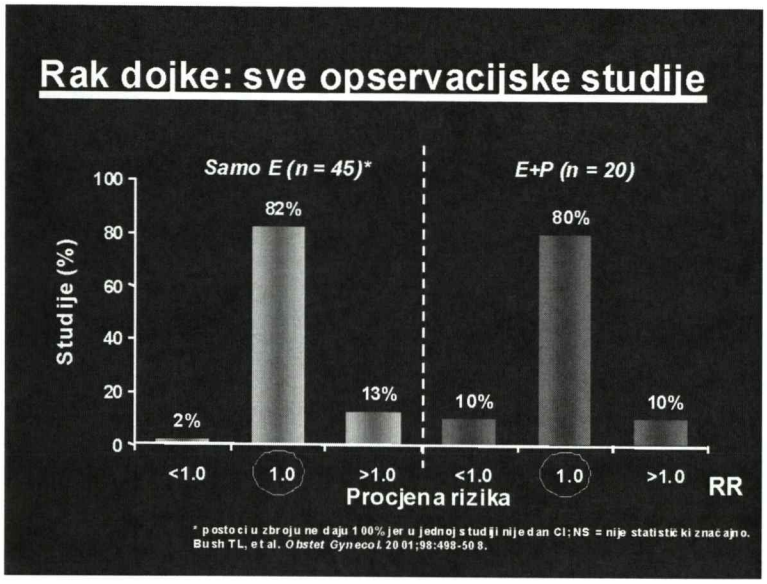
Sve ranije opservacijske studije (prije 2001. godine) i metaanalize su pokazale minimalan i beznačajan rizik HNL-a za nastanak raka dojke [3]. Ukupni relativni rizik za rak dojke u tim metaanalizama bio je 1,08 (slika 1).



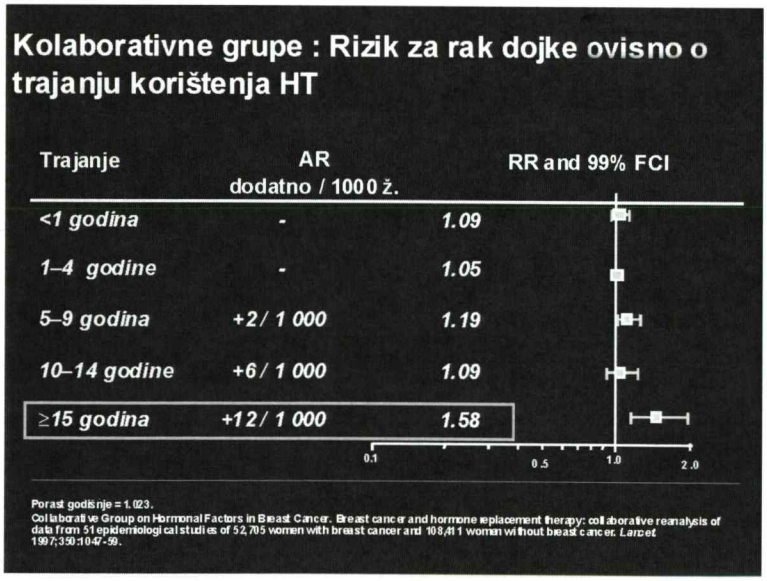
Slika 1. Ranija istraživanja o HNL riziku za rak dojke

Bush je utvrdila [8] da 84% istraživanja s ET (estrogenskom terapijom) i 90% istraživanja s EPT (estrogensko-progesteronskom terapijom) nije dokazalo nikakav rizik za rak dojke (slika 2).

Kolaborativna reanaliza svih važnijih istraživanja o toj povezanosti do 1997. [9] jasno je utvrdila rizike hormonske terapije (HT) za rak dojke. Ti su nalazi uglavnom potvrđeni i u svim kasnijim randomiziranim kontroliranim pokusima (randomised controlled trials – RCT). Ta je studija pokazala da svake godine zakašnjele menopauze povisuje rizik za rak dojke za 2,8%. Sasvim slično povišenju rizika uz HT od 2,3% godišnje. Ipak u toj reanalizi rizik za rak dojke postaje statistički značajan tek nakon 15 godina korištenja HT. Tada je RR 1,58 statistički značajan a pretvoren u apsolutni (AR) to je rizik za dodatni h 12‰ žena koje dugotrajno koriste hormone (slika 3). Ovi se nalazi i usporedbe temelje na 52.700 žena s rakom dojke i 108 tisuća bez raka.



Slika 2. Većina opservacijskih studija nije utvrdila rizik za rak dojke



Slika 3. Reanaliza kolaborativne grupe o povišenju rizika za rak dojke na trajanje HNL-a

Veliki strah i nepovjerenje u HNL donijele su randomizirane kontrolirane studije, HERS i WHI studije (Womens Health Initiative). Istražujući rizike jednog posebnog preparata (PREM-PRO) koji se u nas i ne koristi, one su našle povišenje RR

za 24 do 26%, sasvim slično ranijim nalazima. Ipak, znanstvena snaga tih studija i veliki medijski pritisak smanjili su korištenje HNL-a na zapadu (prvenstveno SAD i Velika Britanija) za 40 do 60%. Kasnije reanalize, produljena istraživanja i opservacijske studije pokazale su i razlike između primarnih i finalnih rezultata. Valja ponoviti da je istraživana populacija imala visoki postotak debelih žena prosječne dobi 63,2 godine. Njih je 45% imalo hipertenziju, a 70% povišen Framinghamov skor za moždani udar. U našoj zemlji se HNL započinje u perimenopauzi, a žene visokog zdravstvenog rizika se isključuju.

U HERS studiji nije utvrđen statistički značajan rizik za rak dojke (RR 1,27). I taj se rizik u nastavku studije (HERS II) izgubio (RR 1,08).

U WHI studiji koja je stražival rizike kombinirane HNL (estrogeni i gestageni) ukupni RR za rak dojke bio je 1,26, a nakon reanalize 1,24 [8,9]. Povišen rizik utvrđen je samo u 5. godini korištenja HNL, u kojoj postoji neobjašnjiv pad incidencije raka dojke u placebo skupini. Korekcijom rezultata i podešavanjem CI (confidence interval) taj je nalaz granične statističke značajnosti. U WHI (E+P) kraku studije povišen je rizik za rak dojke samo u onih žena koje su i prije ulaska u studiju duže koristile HNL. U većine ispitanica (74%) koje su prvi puta koristile HNL relativni rizik bio je 1,06. Mlađe žene u toj studiji nemaju povišen rizik za rak dojke (RR 1,19). Također je utvrđeno da HNL ne povisuje rizik za Ca in situ dojke. Kada bi HNL bio inicijator raka dojke, teško bi bilo protumačiti i povezati te nalaze, a posebno pad incidencije raka dojke nakon prestanka studije. Neobjašnjivo je također da BMI, alkohol i pušenje ne utječu na tu pojavnost.

Tablica 3. Rizik za rak dojke u WHI studijama

Studija	Rak dojke	
	RR	AR
WHI (EPT)	1,24 (CI 0,98-1,54)	+ 6 / 10.000 ž/g
* mlaže žene (50-60g)	1,19	**+ 0,6‰**
* prvi puta HNL	1,06	
* ranije HNL	1,85	
* Ca in situ	1,18	
WHI (ET)	0,77 (CI 0,59-1,01)	– 6 / 10.000 ž/g
* mlađe žene	0,72	**– 0,6‰**

* EPT – estrogensko-progesteronsko / ET – samo estrogeni
* RR relativni rizik / AR – apsolutni rizik

Statistička slabost te studije pokazuje i potreba za velikim brojem eksponiranih pacijentica da bi se ostvario istraživani rizik. Number needed to harm (NNH) je izrazito visok (1250).

U WHI Studiji, kraku u kojem su žene bez maternice koristile samo estrogene, utvrđen je zaštitni učinak za rak dojke i nakon 7 godina (RR 0,77). Redukcija rizika

još je veća ako estrogene koriste mlađe žene (za 10 ‰ niži AR za 5 godina). Protektivni učinak postoji i u debelih žena (BMI ≥ 30) koje koriste estrogene.

Nurse's Health Study (NHS) ima deset puta veću statistički snagu od WHI istraživanja, zbog dugotrajnosti i velikog broja ispitanica (126 tisuća). Žene u toj studiji su u prosjeku mlađe (51,1 g) i zdravije. To istraživanje našlo je da HNL kraće od 5 godina ne stvara rizik za rak dojke. Taj je rizik nakon 10 godina HNL statistički značajno povišen (RR 1,46) ali je u apsolutnim brojevima ponovno manji od 1 ‰ godišnje [10]. Reanalizom NHS na 11 tisuća žena koje su koristile samo estrogene, zaključeno je da do 15 godina ET ne povisuje rizik za rak dojke (RR 0,90). Ako se ET koristi duže od 20 godina tada je tek povišen RR 1,42 (CI 1,13-1,77) koji je statistički značajan.

Million Women Study , velika opservacijska studija, pronašla je povišeni rizik za rak dojke uz estrogensko progesteronsku terapiju (EPT) od RR 2,0, dok samo estrogeni također povisuju RR na 1,30. Brojne su zamjerke toj studiji. Prva i najvažnija je rana, već za 1,2 godine primjene HNL-a, pojava dijagnoze raka dojke. I razmak dijagnoza raka i smrt od 1,7 godina, govori za već postojeću, uznapredovalu bolest. Hormoni nisu mogli tako brzo potaknuti nastanak raka. Ranija su istraživanja utvrdila da je potrebno 8 do 10 godina rasta malignih stanica da bi rak bio dijagnosticiran. Također su već davno patolozi upozorili na 20-30% učestalosti okultnog raka dojke koji klinički nije bio otkriven [3].

Tablica 4. Hormonska terapija i rizik za rak dojke

HNL ili ENL	Nalaz o riziku za rak dojke
HNL (EPT) ≤ 5 g.	→ ne povisuje rizik za rak dojke
HNL (EPT) 5-10 g.	→ AR → + 3 ‰
ENL (ET) ≤ 10 g.	→ ne povisuje već reducira rizik za 20-30%
HNL/ENL uz norm. BMI i redovitu tjelovježbu	→ redukcija rizika za 30-40%
HNL/ENL u debelih žena	→ ne povisuje dodatno rizik
HNL niska doza,drugi E i P	→ niži i beznačajan rizik
HNL/ENL	→ nema rizika u bivših korisnica
HNL/ENL	→ bez dodatnog rizika uz obiteljsku anamnezu
HNL/ENL	→ niža smrtnost od raka dojke **– 25%**
HNL/ENL	→ 2-3 godine po prestanku – bez utjecaja

EPT – estrogensko-progesteronska terapija
ET – estrogenska terapija

Nedavno su objavljene dvije epidemiološke studije iz Francuske o povezanosti raka dojke i HNL-a. **Mission study i N3N studija** [7,11] su utvrdile da HNL u toj populaciji od gotovo 100 tisuća ispitanica, ne povisuje rizik za rak dojke (RR 0,98). Valja istaknuti da su žene u tim studijama bile normalnog BMI i mlađe, a uglavnom su koristile transdermalno estradiol i prirodne gestagene. Uopće, rizik za rak dojke

je minimalan, ili ne postoji u žena koje nisu debele i provode redovitu tjelovježbu [5,6,7]. Na temeljima današnjih tumačenja relevantnih svjetskih istraživanja o povezanosti HNL-a i raka dojke, stvorili smo tablicu 4. Prema CIOMS kriterijima SZO taj rizik spada u rijetke. Potrebno je naglasiti da su sva navedena istraživanja vršena uz HNL standardne i više doze. U našj zemlji se već odavno koriste samo niskodozirani preparati koji se prosječno koriste 4,2 godine.

Nije lako zaključiti raspravu o utjecaju steroidnih hormona na rak dojke. Sve su glasnija razmišljanja o negativnom utjecaju dugotrajne primjene nekih gestagena u kontinuiranom HNL-u. Usporedna istraživanja te vrste pokazala su povišen rizik korištenja EPT u odnosu na ET (OR 1,24), a poseban rizik donose neki gestageni. Hormonska terapija ne inicira rak dojke, ali možda utječe na postojeće onkogene promjene, odnosno na preegzistentni tumor. Raznolikost nalaza svjetske literature, uvjetovana je razlikama istraživane populacije, različitim rizičnim kofaktorima, različitim preparatima koji su ispitivani, te mogućim podvostručenjem (bias) i preklapanjem (confounding) pri statističkoj obradi. Opservacijske i randomizirane studije objektivno imaju nezaobilazne nedostatke.

Manjak estrogena pri liječenju raka dojke

U Hrvatskoj godišnje od raka dojke oboli 2200 do 2300 žena. Od oboljelih 400 su u reprodukcijskoj dobi, a 550 u ranoj postmenopauzi. U Hrvatskoj nije zabilježen pad incidencije raka dojke nakon objave WHI studije. Od svih slučajeva raka dojke u 85% su pozitivni estrogenski receptori (ER), a u 75% su pozitivni i progesteronski receptori (PR).

To su razlozi da se često uz standardnu kemoterapiju, rak dojke dodatno liječi ablacijom jajnika i primjenom SERM-ova, tamoxifenom ili inhibitorima aromataze i (ili) agonistima GnRH. Takvo je liječenje dugotrajno (i do 5 godina) ali i učinkovito s izlječenjem od gotovo 80%. Princip je dosegnuti vrlo niske, gotovo negativne razine estradiola u cirkulaciji. To znači da će se u našoj zemlji godišnje gotovo 800 izliječenih žena naći u potpunom deficitu estrogena sa svim poznatim i drastičnim posljedicama.

Rizik za recidiv raka dojke najviši je 2 do 3 godine nakon liječenja, ali postoji i do 10 godina.

Kemoterapija raka dojke umanjuje rizike za recidiv za 30 do 40%, a za smrt 25%. Polikemoterapija je gonadotoksična, te je u 60 do 80% izliječenih pacijentica razlog za dugotrajnu amenoreju i prijevremenu menopauzu. Ponekad su te promjene privremene i reverzibilne.

Posljedice prestanka funkcije jajnika i nedostatka estradiola su brojne:

- neplodnost
- simptomi menopauze

  - vrući valovi
  - noćna znojenja
  - nesanice
  - promjene raspoloženja
- umanjene kognitivne funkcije
- umor
- depresije
- urogenitalna atrofija
- spolna disfunkcija
- brži napredak osteoporoze
- brži napredak ateroskleroze

Valja istaknuti da nagli pad estrogena stvara vrlo izražene simptome, a sve sekundarne promjene ciljnih tkiva su brže i izraženije nego u prirodnoj menopauzi. To je povezano s ranim nastankom kardiovaskularnih bolesti i rizikom za frakture kostiju. Sve navedene promjene značajno umanjuju kvalitetu života (QoL).

Adjuvantna hormonska antiestrogena terapija raka dojke može biti dvojaka. U reprodukcijsko doba koristi se tamoxifen koji selektivno inhibira estrogene receptore (ER) u stanicama dojke, dok na ER genitalnog sustava djeluje stimulacijski. Zato produkcija estradiola nije toliko snižena i ovisna je o gonadotoksičnosti alkilirajućih citostatika. Tamoxifen je potencijalni promotor hiperplazije i polipoze endometrija. Za adjuvantno liječenje raka dojke u postmenopauzi današnji izbor su inhibitori aromataze (AI), koji reduciraju razinu cirkulirajućeg estradiola na niže od 3 pmol/l. To bezuvjetno pokreće brzo i snažno sve simptome i znakove deficita estrogena.

Mlađe žene i njihovi liječnici suočeni su tada s teškom i problematičnom odlukom, o tome kakvo liječenje i pomoć bi bili učinkoviti, a da ne povisuju rizik za osnovnu bolest. Kako ne postoji dovoljno epidemioloških nalaza niti dugotrajnih RCT iz tog područja, prikazat ćemo istraživanja koja su i dalje kontroverzna.

Za liječenje simptoma i znakova nedostatka estrogena, i posljedica preporuke nisu konzistentne. Odluka o liječenju i odabir preparata uvijek donosi pacijentica nakon podrobnog razgovora s liječnikom. Odabir ovisi o dobi pacijentice i smetnjama, te mogućim posljedicama. Ostaviti pacijenticu u strahu od recidiva i ozbiljno narušenoj kvaliteti života nije primjereno današnjem poimanju medicine. Ipak, dobrobit uvijek treba znatno nadmašiti rizik obnove bolesti. To vrijedi i za nastojanje u očuvanju plodnosti i potencijalnu trudnoću u izliječenih bolesnica. Postoji nekoliko mogućnosti za liječenje simptoma nedostatka estrogena:

- oralna hormonska kontracepcija niske doze (OHK)
- hormonsko nadomjesno liječenje niske doze (HNL)
- estrogeni niske doze uz uterini uložak s levonorgestrelom (LNG-IUS – Mirena)
- lokalni vaginalni estrogeni
- nehormonsko liječenje

Oralna hormonska kontracepcija je izbor povišenog rizika jer je estrogenska sastavnica pilula deset puta snažnija od estrogena u HNL. Nema važnijih studija o uporabi OHK u izliječenih od raka dojke.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) je najčešći izbor liječenja menopauzalnih simptoma, prevenciju i liječenje urogenitalne atrofije, prevenciju osteoporoze i ateroskleroze. Zabrinutost kod tog liječenja temeljena je na ranije opisanim nalazima RCT i činjenici da je velika većina slučajeva raka dojke ovisna o steroidnim hormonima (ER+, PR+).

Postavlja se pitanje da li je HNL u tom slučaju dolijevanje ulja na vatru? Na njega nema jedinstvenog odgovora niti konsenzusa. Verheul je sabrao i proučio svu svjetsku relevantnu literaturu o tom problemu. Izdvojio je 15 najvažnijih studija i utvrdio da niti jedna nije pokazala progresiju bolesti uz HNL. Recidivi su se pojavili u 88 od 600 pacijentica koje su bile bez HNL (29,3%), a u 59 od 953 (6,2%) pacijentica koje su nakon liječenja raka dojke uzimale HNL. Ta metaanaliza ukazala je da HNL u preživjelih od raka dojke, reducira recidive i poboljšava prognozu. Smrtni ishod češći je u pacijentica bez hormonske terapije [3].

DiSaia [2] je našao za 60% bolje preživljavanje u žena s rakom dojke koje su kasnije koristile HNL, i polovicu manje recidiva.

Većina autora koji se zalažu za HNL u žena s rakom dojke u anamnezi, koriste trajnu kombinaciju E+P koju započinju 5 (rjeđe 3) godina nakon liječenja. Neki uz HNL dodaju i SERM-ove (selektivne modulatore estrogenskih receptora) Tamoxifen ili Raloxifen.

Tablica 5. Hormonska terapija u žena s rakom dojke [10]

	HNL 1221 pacijentica	Bez HNL 2650 pacijentica
Praćenje	1-30 godina, 7 godina	1-30 godina
Recidiv	7,6%	11,7%
Smrt	2,8%	6,8%
Druga dojka	4,1%	4,0%

HNL RR=0,58 za recidiv
RR=0,31 za preživljenje

Metaanaliza Batur i sur. [12] dala je slične rezultate. Hormonsko nadomjesno liječenje u žena s rakom dojke prosječne dobi 51 godine, kroz 7 godina, rezultiralo je s dvostruko manje recidiva, a OR za smrt od raka bio je 0,30.

Samo je HABITS studija iz Švedske [6] na 447 pacijentica s rakom dojke ukazala da HNL povisuje (u 4 godine) rizik za novi rak (RR 2,4). Taj se rizik nije prenašao i na smrtnost. Zanimljivo je da je istovremeno Stockholm Trial pokazao sasvim oprečne rezultate. U produženju HABITS studije primarni rezultati su potvrđeni [13].

Prema dosadašnjim istraživanjima HNL vjerojatno ne povisuje smrtnost niti rizik za recidiv i kontralateralnu bolest, no ipak za taj odabir se preporučuje oprez i individualni pristup uz potpuno razumijevanje pacijentice. Preporuča se sa terapijom početi 3-5 godina nakon liječenja i to niskodozažnom kontinuiranom kombiniranom HNL. Uz pozitivne ER preporuča se kombinacija sa SERM-om, što ima potencirani tromboembolijski učinak. Ukoliko se definitivno dokaže neškodljivost HNL za liječeni rak dojke, a sadašnje spoznaje su takve, olakšao bi se izbor liječenja i hormonske nadoknade za te pacijentice. Brojnim mladim i izliječenim pacijenticama poboljšala bi se kvaliteta života i smanjili rizici KVB i osteoporoze.

Mirena je intrauterini sistem koji oslobađa lokalno levonorgestrel (LNG) uz dodatak niske doze estrogena. Ta je opcija prihvatljiva, ako želimo izbjeći rizik visokih gestagena u cirkulaciji. Razina LNG u krvi je osjetno niža od one uz peroralnu primjenu gestagena. Kod takvog liječenja potpuna je zaštita endometrija od hiperplazije i polipa.

Vaginalni estrogeni primjenjuju se u prevenciji i liječenju urogenitalne atrofije (UGA). Kada je razina estradiola u krvi od 50 pg/ml tada su simptomi UGA 10 puta češći. Iako 50 do 75% izliječenih žena od raka dojke ima izražene simptome i znakove UGA, taj se problem najčešće zanemaruje i minorizira. Navest ćemo one najvažnije i njihovu učestalost uz dugotrajni manjak estrogena.

- suhoća rodnice 65%
- ponavljani vaginitis 40%
- dispareunija 40%
- inkontinencija urina 20-30%
- preaktivni mjehur 30%
- ponavljane uroinfekcije 20%
- uretralni sindrom 20%
- smanjen libido 40%

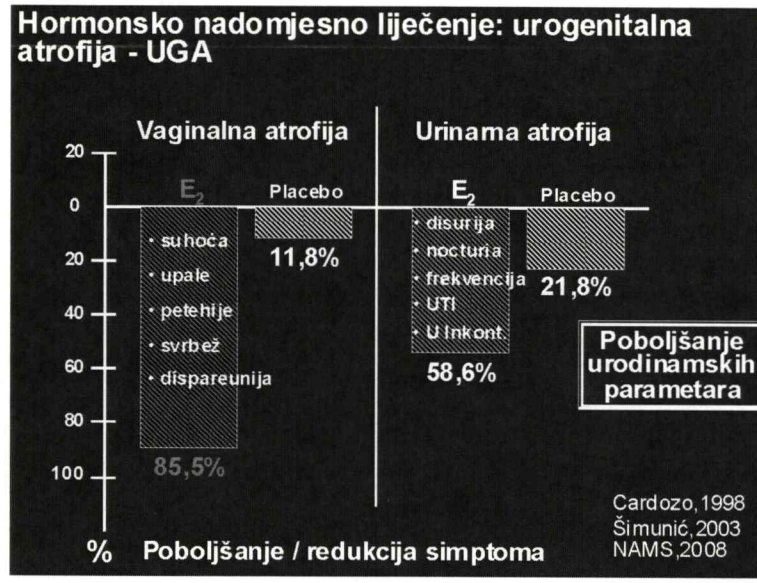
Na te promjene nadovezuje se spolna disfunkcija koja u trećine žena ozbiljno hendikepira ili potpuno onemogućuje spolni život [14]. Valja istaknuti da 20% žena i uz sistemsko HNL ima simptome UGA.

Učinkovito liječenje urogenitalne atrofije moguće je samo estrogenima jer su oštećena tkiva bogata estrogenskim receptorima. Za lokalno liječenje UGA koriste se kreme, tablete i vaginalni prstenovi s estrogenima (premarin, estriol i estradiol).

U Europi i u nas najčešće se za te indikacije koriste vaginalete s 25 μg estradiola (Vagifem). U upotrebi su i vaginalete polovične doze. Takvo liječenje brzo postiže povoljan efekt što dovodi do psihofizičkog zadovoljstva i poboljšanja kvalitete života.

Uz liječenje vaginalnim estrogenima ostvaruje se privremeni i kratkotrajni porast serumskog estradiola. Takav porast je izražen zbog vaginalne atrofije i stanjene vaginalne stijenke. Šimunić i suradnici [14] su pronašli privremeni porast serum-

skog estradiola na 28 pg/ml u vaginalnu primjenu estrogena. Taj je nalaz u skladu s drugim studijama. Razinu estradiola iznad 30 pg/ml imalo je samo 1,5% pacijentica, a prosječna se razina nije razlikovala prema placebu (17,3 pg/ml – 15,1 pg/ml). Vagifem nije imao negativan učinak na endometrij.



Nehormonsko (alternativno) liječenje menopauzalnih simptoma je raznoliko i nedovoljno provjereno. Samo selektivni inhibitori reuptaka serotonina (SSRI), slični preparati za norepinefrin i clonidine smanjuju značajnije vruće valove i vazomotorne tegobe. Ostali lijekovi, ekstrakti izoflavona i soje imaju slabiju učinkovitost. Niti jedan od navedenih preparata ne utječe na UGA niti na osteoporozu.

Zaključci:

- Pretilost, povišeni indeks tjelesne mase, debljanje, alkohol i pušenje povisuju rizik za rak dojke.
- Današnji je stav da estrogeni nisu promotor, već možda samo akcelerator onkogeneze. Danas se puno pozornosti posvećuje učinku dugotrajnog djelovanja progesterona, odnosno gestagena, posebice onih koji povisuju inzulinsku rezistenciju, na rizik za rak dojke.
- Primjena oralne hormonske kontracepcije ne povisuje rizik za rak dojke.
- Iako su rezultati randomiziranih i opservacijskih studija o povezanosti hormonskog nadomjesnog liječenja i rizika za rak dojke kontroverzni, današnji je stav da primjena niskodozažne HNL, započete u ranoj postmenopauzi, u žena koje nisu debele i fizički neaktivne, ne povisuje rizik za rak dojke.

- Preporuke za liječenje simptoma i znakova manja estrogena u žena oboljelih od raka dojke nisu konzistentne.
- Izbor liječenja ovisi o dobi pacijentice, smetnjama i mogućim posljedicama liječenja. Nema jedinstvenog odgovora i konsenzusa glede primjene HNL-a u žena oboljelih i liječenih zbog raka dojke. Prema dosadašnjim istraživanjima primjena HNL-a ne povisuje smrtnost niti rizik za recidiv i kontralateralnu bolest, no ipak se za taj odabir preporučuje oprez i individualni pristup uz informirani pristanak bolesnice.
- Iako je malo randomiziranih kliničkih studija o primjeni vaginalnih estrogenskih pripravaka u liječenju simptoma urogenitalne atrofije, te posljedične spolne disfunkcije u žena oboljelih i liječenih zbog raka dojke, njihova primjena je dokazano učinkovita u suzbijanju procesa urogenitalnog starenja.
- Upitni su rezultati primjene nehormonskog i nefarmakološkog oblika liječenja u žena oboljelih od raka dojke. Takav oblik liječenja može suzbiti vazomotorne tegobe, ali ne utječe na simptome urogenitalne atrofije i osteoporozu.

Literatura

[1] American Cancer Society – Breast Cancer Facts, 2001.

[2] DiSaia, PJ, W.T. Creasman: Clinical Gynecologic Oncology, Mosty, St. Lowis, 2001.

[3] Kuhl H.: Breast cancer risk in the WHI study: The problem of obesity. Matur, 51:83, 2005.

[4] Šimunić V. i sur.: Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. FotoSoft, Zagreb, 2008.

[5] NAMS postition statement: Menopause, 15/4:584, 2008.

[6] Menopause Update, J.OGC, 31/1, Suppl, 2009.

[7] IMS Position statement, Climact., 11:108, 2008.

[8] Bush, T.L.: Hormone replacement therapy, and breast cancer: a qualitative review, Obstet. Gyn., 98:199, 2001.

[9] Collaborative Group on Hormonal Facts in Breast Cancer: Breast cancer and HRT, Lancet, 350:1047, 1997.

[10] Šimunić V. i sur.Četvrti hrvatski konsenzus o HNL-ui u klimakteriju i postmenopauzi, FotoSoft, Zagreb,2005.

[11] Chlebowski R.T. et al: Breast cancer after use of EPT in postmenopausal women, NEJM, 360/6;573, 2009.

[12] The EMAS 2008 Update on clinical recomulations on HRT, Maturitas, 61:227, 2008.

[13] Holmberg L i sur. Increased Risk of Recurence After HRT in Breast Cancer Survivors, I. Natl. C.Inst.100:475, 2008.

[14] Šimunić V., Šprem Goldštajn M.: Suvremene metode očuvanja plodnosti u žena oboljelih od raka dojke. Knjiga sažetaka, Zagreb, 2008. Znanstveni sastanak o bolestima dojke, HAZU.

METASTATSKI RAK DOJKE

UDK 618.19-006-033.2
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

PROCES METASTAZIRANJA RAKA DOJKE I ADJUVANTNO LIJEČENJE U CILJU SMANJENJA RANE POJAVE METASTAZA

Rudolf Tomek

Klinika za tumore, Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju Zagreb

Sažetak

Metastaze u udaljene organe dovode do smrti bolesnica s rakom dojke. Zbog toga je nužno spriječiti njihov nastanak adjuvantnim liječenjem. U trenutku dijagnoze kod mnogih je bolesnica proces metastaziranja već uznapredovao ali su metastaze klinički latentne. Veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova pazuha metastazama, stupanj diferencijacije, ER, PR i HER-2 status, najvažniji su kliničko-patološki parametri na temelju kojih procjenjujemo rizik i određujemo adjuvantno liječenje. Molekularna klasifikacija tumora dojke na temelju profila genske ekspresije omogućila nam je bolji uvid u prirodu samog tumora, način metastaziranja kao i osjetljivost tumora na kemo- ili hormonoterapiju. Uskoro se očekuje primjena testova genske ekspresije u svakodnevnoj kliničkoj praksi za određivanje potpuno individualiziranog načina adjuvantnog liječenja za svaku bolesnicu.

Ključne riječi: Metastaze raka dojke, genski profil tumora, adjuvantno liječenje, kliničko-patološki prognostički pokazatelji

Pojava metastaza u bolesnica s ranim rakom dojke koban je događaj. Nakon toga bolest postaje neizlječiva i većina bolesnica umire, od metastaza raka dojke, nakon dvije i pol do tri godine. U posljednje vrijeme, zahvaljujući ranom otkrivanju pomoću mamografije i širokoj primjeni adjuvantnog sistemskog liječenja, smrtnost od raka dojke počela se smanjivati. Zbog toga se u trenutku dijagnoze pred bolesnicu i liječnike postavlja pitanje da li je rak već metastazirao. Dugotrajnim praćenjem bolesnica utvrđeno je da se recidivi bolesti, kod bolesnica s rakom dojke sa zahvaćenim limfnim čvorovima javljaju i nakon više od dvadeset godina nakon dijagnoze i primarnog kirurškog liječenja, usprkos adjuvantnoj kemoterapiji po CMF protokolu. Nakon srednjeg praćenja od 22,6 godina recidiv se javio kod 63% bolesnica, a 60,32% ih je umrlo od raka dojke. Najkasniji recidiv se javio 23,5 godina nakon dijagnoze

i to su bile metastaze u jetri [1]. Slično tako desetogodišnjim praćenjem bolesnica s tumorima od 1-5 cm bez zahvaćenih pazušnih limfnih čvorova i bez limfovaskularne invazije koje nisu primale nikakvo adjuvantno sistemsko liječenje, utvrđeno je 25% recidiva i 10% smrtnosti od raka dojke u tom razdoblju [2]. Udaljene metastaze javljale su se to češće što je tumor bio veći i što je gradus bio viši(tumor zloćudniji) [2]. Iz navedenih podataka evidentno je, da je kod velkog postotka bolesnica u trenutku dijagnoze već došlo do širenja, metastaziranja tumora u udaljene dijelove organizma i da je recidiv bolesti nastao od, u trenutku dijagnoze latentnih, dormantnih mikrometastaza. Tumor dojke, kao i drugi hormono uvjetovani epitelni tumori(prostata, štitna žlijezda), pokazuje u svom prirodnom tijeku mnogo varijabilnosti koje se očituju dugim razdobljima bez znakova aktivnosti bolesti nakon kojih slijede recidivi i metastaze koji su često značajno zloćudniji od primarnog tumora što nije karakteristično za druge epitelne tumore. Za razliku od krivulje preživljenja bolesnika s rakom debelog crijava koja nakon približno pet godina pokazuje dug ravni dio koji se odnosi na bolesnike evidentno izliječene od raka debelog crijeva, krivulja preživljenja populacije bolesnica s rakom dojke pokazuje stalni pad u dugom vremenskom razdoblju i gotovo nikad ne postiže dugi, završni, ravni dio koji bi se odnosio na bolesnice izliječene od raka dojke. Rizik povrata/recidiva raka dojke ostaje gotovo konstantan cijeli život i ovisi o početnom stadiju u trenutku dijagnoze, ali i karakteristikama samog tumora. Štoviše taj rizik je povećan u prve dvije do tri godine nakon dijagnoze što mnogi, temeljem opažanja u animalnim tumorskim modelima, dovode u vezu s kirurškim zahvatom, smatrajući da odstranjenje primarnog tumora i limfnih čvorova latentne/dormantne metastatske tumorske stanice potiče na ubrzan rast. Sve to pokazuje da je rast i prirodni tijek raka dojke vrlo zamršen i podložan prirodnim i liječenjem uzrokovanim perturbacijama.

Budući su metastaze u udaljenim organima ono što dovodi do smrti bolesnice upravo je taj prirodni tijek od lokalne bolesti u dojci i način metastaziranja raka dojke u udaljene organe bio predmetom najvećeg interesa medicinskih istraživača. Predodžbe o raku dojke, njegovoj patogenezi, načinu širenja i liječenja evoluirale su tijekom prošlog stoljeća. Halsted-ova teorija da je rak dojke lokalno nastala bolest koja se per kontinuitatem širi u okolna tkiva pa zatim u limfne žile, limfne čvorove i teka tada, putem limfnog sustava, u udaljene dijelove organizma postepeno je gubila na snazi da bi se pedesetih godina prošlog stoljeća počele javljati suprotne pretpostavke koje je krajem sedamdesetih Fisher ujedinio u novu teoriju. Prema Fisherovoj teoriji rak dojke je od samog početka sistemska bolest koja se od samog nastanka putem i limfotoka i krvotoka širi organizmom, a mali lokalni tumor je samo prva manifestacija te, od samog početka, sistemske bolesti. To uključuje složene interakcije tumora i organizma i uspješno lokoregionalno liječenje, što je temeljna pretpostavka Halsted-ove teorije, neće značajnije utjecati na produljenje preživljenja. Na takvu pretpostavku Fishera su potaknuli prvi vrlo uspješni rezultati adju-

vantne hormono- i kemo-terapije, dakle adjuvantnog sistemskog liječenja. Napokon osamdesetih godina prošlog stoljeća nakon što je adjuvantno sistemsko liječenje već široko prihvaćeno, kada su objavljeni prvi rezultati uspješnog liječenja raka dojke poštednim kirurškim zahvatom i kada je dokazano da rano otkrivanje raka dojke mamografijom doprinosi uspješnom liječenju, Hellman i Harris utemeljili su treću „Spektralnu teoriju" o prirodi i načinu širenja raka dojke koja je i danas široko prihvaćena i na kojoj je utemeljen moderan način liječenja bolesnica s rakom dojke [3]. Prema Spektralnoj teoriji, rak dojke nije jedinstvena već vrlo heterogena bolest koja uključuje široki spektar podvrsta od one s vrlo malom sklonošću metastaziranju koja ostaje lokalizirana čitavim tijekom bolesti do one s velikom sklonošću metastaziranju koja je sistemska bolest od samog početka, odnosno trenutka dijagnoze [3]. Spektralna teorija pretpostavlja da rak dojke nije jedinstveni tumor s varijabilnim morfološkim karakteristikama i biomarkerima već da je to skupina neoplastičkih bolesti koje se razlikuju u svojoj suštini pa time i po kliničkim manifestacijama. Metastaze su rezultat rasta i progresije tumora. Zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova metastazama ima prognostičku važnost kao pokazatelj zloćudnije prirode bolesti i kao pretkazatelj i mogući izvor daljnih metastaza. Prema tome postoje i realne kliničke situacije u kojima su regionalni limfni čvorovi zahvaćeni metastazama, ali udaljene metastaze još nisu nastale što uključuje da je perzistentna lokalna bolest izvor udaljenih metastaza u budućnosti pa je i učinkovito lokoregionalno liječenje vrlo važno. Ta teorija pretpostavlja da ako se manji broj tumorskih stanica i proširio organizmom u ranoj fazi bolesti neće od njih uvijek i nastati metastaze, a važan, ali ne i jedini, pretkazatelj pojave metastaza je veličina primarnog tumora. To uključuje da u prirodnom kliničkom tijeku bolesti postoji značajno razdoblje kada se metastaze još nisu pojavile, ali će se sigurno pojaviti ako se primarni tumor i regionalni limfni čvorovi ne odstrane. [3]. Značaj veličine primarnog tumora kao čimbenika za nastanak udaljenih metastaza proizašao je iz istraživanja koja su pokazala direktan odnos između veličine tumora i pojave metastaza [4]. U tom radu u trenutku dijagnoze samo 3% bolesnica s tumorima manjim od 2,5 cm i 35% bolesnica s tumorima većim od 8,5 cm imalo je već evidentne metastaze. Metastaze su se pojavljivale svake sljedeće godine kod 2,5% bolesnica s tumorima manjim od 2,5 cm i 22% onih s tumorima većim od 8,5 cm. Sve ukupno metastaze su se tijekom bolesti pojavile kod 27% onih s tumorima manjim od 2,5 sm i 92% onih s tumorima većim od 8,5 cm [4]. Kasnije su i drugi autori utvrdili direktan odnos između veličine tumora i preživljenja (5), odnosno pojave metastaza [2] i linearni odnos između veličine tumora i broja metastazama zahvaćenih pazušnih limfnih čvorova u trenutku dijagnoze [5]. Prema Spektralnoj teoriji što ranija dijagnoza što manjeg primarnog tumora pruža više izgleda za izliječenje. Isto tako, uz učinkovito lokoregionalno liječenje, što ranija primjena adjuvantne hormonoterapije ili kemoterapije, već prema prirodi samog tumora, ili obje značajno doprinosi produljenu preživljenja i smanjenju pojave recidiva

to jest eradikaciji latentnih/dormantnih metastaza. To su i danas glavne postavke doktrine liječenja ranog raka dojke.

Proces metastaziranja, koji je ključan za sudbinu bolesnice, danas je dobro proučen i pznat u mnogim svojim detaljima. Poznate su funkcije i kompetencije zloćudnih stanica koje im omogućuju prodor u cirkulaciju, „zasijavanje" u udaljenim tkivima i nakon toga bujanje i napredovanje u tim organima dovodeći do poremećaja funkcije organa i, konačno, do smrti. Većinu tih svojstava stanice stiču tijekom rane kancerogeneze za vrijeme prvih onkogenskih mutacija i/ili inaktivacija tumorsupresorskih gena, a neke se razvijaju kasnije tijekom progresije tumora [6,7]. Sve se te promjene u tumorskim stanicama zbivaju za vrijeme subkliničke/predkliničke faze i u trenutku dijagnoze tumor već ima potpuno razvijene metastatske sposobnosti koje ipak nisu kod svih tumora jednake. Neke od tih funkcija nužne su i za lokalni rast i invaziju, a neke dolaze do punog izražaja tek na mjestu sekundarne kolonizacije u interakciji sa stanicama dotičnog tkiva i u specifičnom mikrookolišu [6,7]. U mnogim tumorima proces metastaziranja počne i značajno uznapreduje već za vrijeme subkliničke/prekliničke faze. Mogućnost da se određivanjem profila genske ekspresije primarnih tumora dojke odredi koji tumor ima sklonost metastaziranju, a koji ne i na temelju toga predvidi klinički tijek bolesti, to jest kod kojih će se bolesnica pojaviti metastaze, a kod kojih ne, jasno potvrđuju da je sposobnost metastaziranja inherentna nekim tumorima i da nastaje vrlo rano u tijeku kancerogeneze [15]. Poznati su mnogi geni i pripadajući proteini čija je hiperekspresija i drugi geni kojih je inaktivacija nužna za izvršavanje točno određenih funkcija potrebnih za metastaziranje u određeni organ to jest „metastska virulencija" za određeni organ. Poznat je set od 18 gena, čija se ekspresija mjeri posebnim testom, koji gotovo sa sigurnošću predviđa pojavu metastaza karcinoma dojke na plućima [13]. Time je nedvojbeno dokazana ispravnost 120 godina stare Paget-ove hipoteze „sjemena u tlu"(„seed versus soil" hypotesis) koja se odnosila upravo na tumor dojke [14].

Jedinstveni model metastaziranja tumora dojke koji bi objašnjavao sve eksperimentalne i kliničke situacije i koji bi bio široko prihvaćen još uvijek nije stvoren. Do sada je predloženo više modela od kojih je svaki objašnjavao ili naglašavao samo pojedine aspekte procesa metastaziranja koji su se autoru čini važni. Prema danas jo uvijek aktualnom, tradicionalnom modelu „genske selekcije" samo subpopulacija rijetkih stanica unutar tumora ima sposobnost metastaziranja i te stanice tu sposobnost stiču kasno tijekom kancerogeneze u fazi progresije kroz proces uzastopnih genskih promjena u nestabilnom tumorskom genomu. Međutim taj model ne daje objašnjenje svih događaja koje viđamo u klinici, primjerice pojave metastaza vrlo ranog čak nedetekatabilnog tumora dojke. Danas se plauzibilnijim čini takozvani „integrativni model metastaziranja raka dojke" koji uzima u obzir i objedinjuje sve novo otkrivene činjenice o nastanku, prirodi i metastaziranju raka dojke. Prema tom modelu sposobnost metastaziranja tumora ovisi o tome da li se onkogena mu-

tacija dogodila u potpuno nediferenciranim matičnim stanicama žljezdanog tkiva dojke ili u diferenciranim progenitorima sekretornog epitela. Onkogena mutacija u matičnim stanicama koje same po sebi imaju vrlo veliku proliferativnu sposobnost, dovela bi do stvaranja tumorskih matičnih stanica s vrlo zloćudnim fenotipom koje imaju vrlo veliku sposobnost metastaziranja i stvaranja novih solidnih tumora u udaljenim tkivima. Takvi tumori imaju lošu prognozu, a odgovarali bi bazaloidnim i HER-2-pozitivnim tumorima prema molekularnoj klasifikaciji raka dojke. Dogodi li se mutacija u diferenciranim progenitorskim stanicama sekretornog epitela koje imaju manju ili vrlo slabu proliferativnu sposobnost i koje su ER- i PR-pozitivne, nastali bi tumori srednje i niske zloćudnosti s malom sklonošću metastazirnju s pretežno lokalno invazivnim širenjem. Takvi bi tumori odgovarali luminalnim tumorima u molekularnoj klasifikaciji. U nastanku metastaza ulogu imju i stanice tumorske stome prije svega fibroblasti koji potpomažu metastaziranje karcinomskih matičnih stanica. Nadalje unutar tumora s visokom sklonošću metastaziranja daljnim mutacijama nastaju subpopulacije stanica sa selektivnom sposobnošću metastaziranja u pojedine organe (kosti, pluća, jetra, pleura itd. [6]. Čini se da takav model značajno bolje objašnjava gotovo sve eksperimentalno i klinički opažene situacije. Molekularna klasifikacija tumora razjašnjena je podrobnije u daljnjem tekstu.

Klinički tijek raka dojke značajno se razlikuje od bolesnice do bolesnice. Udaljene metastaze pojaviti će se kod oko 40%-60% bolesnica. Oko 15%-20% bolesnica ima vrlo agresivnu bolest i udaljene metastaze će se pojaviti već unutar 3 godina nakon dijagnoze. Nakon toga mogućnost pojave metastaza ostaje konstantna gotovo čitavi život. Mnogobrojna klinička istraživanja pokazala su da adjuvantno sistemsko liječenje, kemoterapija i/ili hormonoterapija ovisno o vrsti tumora, značajno smanjuje taj rizik i produljuje vrijeme preživljenja bez pojave metastaza kao i sveukupno preživljenje. Metaanalize provedene od Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group pokazale su da adjuvantno sistemsko liječenje donosi korist i na populacijskoj razini [16], a analiza uzroka smanjenja smrtnosti od raka dojke, do kojeg je došlo u zapadnim zemljama u posljednjem desetljeću prošlog stoljeća, pokazala je da su rano sistemsko liječenje i rano otkrivanje doveli do tog povoljnog epidemiološkog pomaka. Na žalost takvog pomaka još uvijek nema u Hrvatskoj. Kemoterapija po CMF shemi smanjila je godišnju stopu smrtnosti za 34% kod žena mlađih od 50 godina i za 10% kod žena od 50 do 69 godina. Uključivanjem antraciklina smrtnost je smanjena za daljnih 16% u odnosu na CMF, ali se povećala i toksičnost. Dugoročna toksičnost antraciklina uključuje leukemije s kumulativnom incidencijiom u 5 godina < 0,1%-0,6% i slabljenje funkcije lijevog ventrikula kod 1%-2% bolesnica [16]. Dodatak taksana u adjuvantne kemoterapijske protokole dovela je do daljnjeg smanjenja stopa smrtnosti za 10%-15%. Adjuvantno hormonsko liječenje bolesnica s hormonski ovisnim tumorima dovelo je do smanjenja smtrnosti postmenopauzalnih bolesnica za oko 50%, a premenopauzalnih za oko 25%-35% [16]. Kod pos-

tmenopauzalnih bolesnica postignuto je dodatno smanjenje smrtnosti aromataza inhibitorima za oko 25% u odnosu na tamoksifen. Naravno apsolutna poboljšanja u preživljenju su manja i iznose oko 10%-15% uz kemoterapiju za premenopauzalne bolesnice i 3%-5% za post-menopauzalne bolesnice, a uz hormonoterapiju oko 9%-10% za premenopauzalne i oko 15%-20% za postmenopauzalne žene [16]. Poboljšanja postignuta adjuvantnom kemoterapijom i hormonoterapijom vidljiva su i 15 godina nakon završenog liječenja [16]. Kombinacijom hormono i kemoterapije za bolesnice s visokorizičnim hormonoosjetljivim tumorima postižu se bolji rezultati nego samo hormonoterapijom ili kemoterapijom. Adjuvantnom imunoterapijom trastuzumabom, uz kemoterapiju i hormonoterapiju, kod bolesnica s HER-2 pozitivnim tumorima, postignuto je smanjnje smrtnosti od 33 % u prve četiri godine nakon operacije.

Usprkos pomaku i na terapijskoj razini i dobro proučenom procesu metastaziranja još uvijek nemamo pouzdane i točne kliničke pokazatelje koji bi nam, za svaku pojedinu bolesnicu, dali siguran odgovor da li je kod nje već došlo do metastaziranja tumora i ako je kakvo je liječenje za tu bolesnicu, osim lokoregionalnog, najprimjerenije.

Veličina tumora, zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova metastazama, stupanj diferenciranosti (gradus), ER, PR i HER-2 status i histološka vrsta tumora pokazatelji su prognoze ali i prediktivni čimbenici/pokazatelji odgovora na sistemsko liječenje. Te kliničko-patološke varijable danas se kombiniraju i integriraju u multifaktorijelne prognostičke i prediktivne modele. Najčešće ih koristimo na jednostavan način svrstavajući prema njima bolesnice u rizične skupine prem St. Gallen-skim preporukama. Druge mogućnosti su Nottingham prognostic index i Adjuvant! Online koji se kod nas manje koriste i koji još nisu uključili HER-2 status u kalkulaciju. Bilo koji način za određivanje prognoze, a time i adjuvantnog liječenja bolesnica, upotrijebili, još je uvijek očita velika varijabilnost ishoda za pojedine bolesnice unutar iste prognostičke skupine. Na temelju tih pokazatelja nije moguće niti, sa sigurnošću, odrediti koja je vrsta kemoterapije ili hromonoterapije za koju bolesnicu najbolja. Različiti ishodi bolesnica iste prognostičke skupine najvjerojatnije su posljedica različitih karakteristika samog tumora koje danas još uvijek nismo u stanju razlučiti. Na temelju danas još uvijek važećih kriterija, oko 80% svih bolesnica s ranim rakom dojke adjuvantno će biti liječenje kemoterapijom, a metastaze će se pojaviti kod njih samo 40%-60%. Proizlazi da 20%-40% bolesnica nepotrebno prima kemoterapiju i izložene su ozbiljnim nuspojavama. Materijalna strana i skupoća takvog nepotrebnog liječenja također nije zanemariva. U tom pogledu mnogo se očekuje od molekularne klasifikacije tumora dojke i, na temelju nje razvijenih, višegenskih prognostičkih i prediktorskih testova.

Uvođenje transkripcijske tehnologije (DNA-mikropostroji/DNA-microarrays i quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction qRT-PCR) za određivanje profila genske ekspresije ili genskog potpisa tumora (gene-expression pro-

filing; gene expression signature) omogućilo je znatno dublji i podrobniji uvid u gensku strukturu tumora. DNA-mikropostroji omogućuju mjerenje tisuća messenger-RNA(mRNA) transkripata, i na taj način određivanje ekspresije tisuća gena, u samo jednom pokusu. Primjenom transkripcijskih tehnologija određivanja genske ekspresije pokazano je da ekspresija velike većine gena nije značajnije promijenjena u karcinomima dojke. Pažnja je usredotočena na subset od 1753 gena čija je ekspresija značajnije promijenjena. Pomoću tog subseta uočene su četiri glavne vrste (tipa) raka dojke [8,12]. Kasnije je popis gena koji pokazuju značajne razlike modificiran i smanjen na set od 476 gena koji nazvan „set bitnih gena"(„intrinsic gene set"), a u sljedećem pokusu taj „set bitnih gena" je, od istih autora, ponovno modificiran i povećan na 534 gena [9,12]. Određivanjem ekspresije gena karakterizirane su četiri glavne molekularne vrste/tipa(klase) karcinoma dojke: bazaloidni tip (basal-like), Luminal-A, Luminal-B i HER-pozitivni. Molekularne vrste raka dojke jasno se razlikuju ne samo prema genskom profilu nego i prema kliničkom tijeku, sklonosti metastaziranju i prognozi, to jest preživljenju bolesnica s pojedinom vrstom kao i prema osjetljivosti na kemoterapiju ili hormonoterapiju [10,12]. Rezultati tih pokusa jasno ukazuju i da ER-pozitivni i ER-negativni tumori potječu od različitih vrsta normalnih stanica unutar žljezdanog lobulusa dojke [12]. ER-pozitivni tumori su luminal-A i luminal-B i potječu od dobro diferenciranih luminalnih sekretornih stanica koje oblažu lumen lobulusa. ER-negativni tumori koji su gotovo uvijek i HER-negativni pokazuju obrazac genske ekspresije vrlo sličan bazalnim epitelijalnim stanicama u ostalim dijelovima organizma i normalnim mioepitelnim stanicama dojke koje se nalaze u sloju ispod luminalnih stanica, uz bazalnu membranu u normalnoj građi žljezdanog lobulusa. Smatra se da i jedne i druge nastaju diferencijacijom iz matičnih epitelnih stanica tkiva dojke. Najbolju prognozu što se tiče vremena do pojave metastaza i sveukupnog preživljenja imaju luminal-A tumori, luminal-B tumori imaju srednje lošu prognozu, bazaloidni i HER-pozitivni tumori imaju najlošiju prognozu s time da je vrijeme do pojave metastaza najkraće kod HER-pozitivnih tumora, a vrijeme ukupnog preživljenja kod bazaloidnih tumora. Drugi istraživači provodili su klasifikaciju tumora dojke s različitim DNA-mikropostrojima koji su sadržavali drugačije setove gena, ali je također dobivena podjela na četiri već navedena glavna tipa. Uz neke dodatne gene može se provesti i subklasifikacija unutar glavnih grupa osobito unutar bazaloidnog tipa, ali i unutar ER-pozitivnih tumora [11,12]. Također, ti su pokusi pokazali i da je genski profil primarnog tumora održan i u metastazama tog tumora [10-12]. Na taj način je nedvojbeno dokazano da tumor dojke nije jedna neoplastička bolest s varijabilnim morfološkim karakteristikama i biomarkerima već da je to heterogena skupina tumora koji se razlikuju i po staničnom porijeklu i prema profilu genske ekspresije pa time i po kliničkim manifestacijama. Spektralna teorija dobila je na taj način punu potvrdu.

Prava prognostička, odnosno prediktivna vrijednost molekularne klasifikacije raka dojke danas još uvijek nije utvrđena, budući da postoji vrlo dobra korelacija između molekularnih vrsta raka dojke i tipova tumora dobivenih svrstavanjem na temelju konvencionalnih patohistoloških karakteristika. Metaanaliza rezultata većeg broja istraživanja molekularnog svrstavanja tumora dojke pokazala je da se svi tumori mogu svrstati unutar tri glavna subtipa: HER-2-pozitivni, ER-pozitivni/HER-2-negativni i ER-negativni/HER-2-negativni što vrlo dobro odgovara klasičnoj kliničko-patološkoj podjeli tumora dojke. Klasifikacija na četiri molekularne vrste, može se vrlo dobro aproksimirati na temelju ER i HER-2 statusa i proliferativne aktivnosti tumora to jest na temelju klasične histološke klasifikacije dopunjene imunohistokemijskim bojenjem nekih specifičnih proteina (EGFR, p53, citokeratin 5 i drugi, Ki67, ER, PR) i određivanjem HER-2 amplifikacije CISH ili FISH metodom. Glavne patološko-kliničke karakteristike molekularnih vrsta raka dojke prikazane su u Tablici 1.

Očekujući da će profil ekspresije većeg broja gena imati znatno bolju prognostičku i/ili prediktivnu vrijednost od monogenskih prediktora (npr. ER, PR, HER-2),

Tablica 1. Patološko-kliničke karakteristike molekularnih vrsta raka dojke

	Bazaloidni	**Luminal-A**	**Luminal-B**	**HER-2-pozitivni**
Prognoza	☹	☺	😐	☹
Učestalost	5%-26%	51%-59%	8%-16%	15%-20%
HER-2 poz.	10%	12%	20%	100%
ER-poz./PR-poz.	12%	96% +++	97% ++	46% +/++
Gr. III	84%	19%	53%	74%
Ki67	visok	nizak	visok/srednji	visok/srednji
Citokeratin 5,6,17	+++	–	–	–
Citokeratin 8,18	–	+++	+++	–
BRCA 1 i 2 p.gen metilacija, transc. inaktiv. ili mutacija	++/+++	–	–	+
TP53 mutacija	80%	< 205	< 205	40%-80%
GRB7	–	–	–	++/+++
LIV1	+	+++	++	–
CCND1	+	+++	+++	–
T > 2 cm	75%	53%	69%	74%
N-poz.	40%	52%	65%	66%
Tamoksifen	–	+++	++	–/+
AI	–	+++	++/+++	+
CMF	+	+	++	+
Antraciklini	+++	+	++	++/+++ (TOPO2A↑)
Taksani	+++	+	++	+++
Trastuzumab	–	–	–	+++

na temelju molekularne klasifikacije raka dojke razvijen je veći broj višegenskih (multigene) testova koji upotrebljavaju tehnologiju bilo DNA-mikropostroja bilo qRT-PCR, a manji broj FISH, CISH ili IHC tehnike. Ti testovi sadrže znatno manji broj gena od intrinzičkog seta gena, a neki sadrže i gene izvan njega. U pojedini test uključeni su samo oni geni čija se ekspresija značajno razlikuje između tumora koji određenu osobinu ili funkciju od interesa imaju ili nemaju, na primjer odgovor na određeni citostatik ili kemoterapijski protokol, odgovro na hormonalno liječenje, sklonost ranom metastaziraju. Danas postoji velik broj takvih testova koji se mogu uglavnom svrstati u tri grupe: testovi za određivanje prognoze raka dojke, testovi za previđanje (predikciju) koristi od hormonskog liječenja i testovi za predikciju odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju [12]. Mnogi od tih testova su danas dostupni u komercijalnom obliku, ali većina je još u fazi I ili fazi II kliničkih ispitivanja i nisu odobreni za široku kliničku upotrebu. Samo dva testa MammaPrint (cDNA-mikropostroj) koji sadrži 70 gena iz Amsterdamskog seta (potpisa) i Oncotype-DX (qRT-PCR) koji sadrži 21 gen naleze se u fazi III kliničkog ispitivanja, MammaPrint u MINDACT-trial-u koji se provodi u Europi i u koji se predviđa uključiti 6000 bolesnica, a Oncotype-DX u TAILORx-trial-u koji se provodi u SAD-u i koji se predviđa uključiti 10500 bolesnica. Oba testa imaju odobrenje FDA-e za kliničku upotrebu [12]. MammaPrint je prognostički test kojim se bolesnice dijele u dvije skupine, one s povoljnom prognozom i one s lošom prognozom [15]. Pogodan je i za starije i za mlađe bolesnice s negativnim ili s do tri pozitivna pazušna limfna čvora i s ER pozitivnim i negativnim tumorom. Pretpostavka je da bi bolesnice, tim testom svrstane u skupinu s povoljnom prognozom („good-signature"), mogle sigurno izbjeći adjuvantnu kemoterapiju. Oncotype-DX je i prognostički i prediktivni test kojim se predviđa korist od adjuvantnog hormonskog liječenja [17]. Pogodan je za starije bolesnice s ER-pozitivnim tumorima i negativnim pazušnim limfnim čvorovima. Testom se dobiva brojčani recurrence score (RS) i bolesnice se dijele u tri skupine(≤ 17 nizak rizik recidiva, 18-30 srednji rizik recidiva; ≥ 30 visoki rizik recidiva). Bolesnice s niskim rizikom imaju značajnu korist o liječenja hormonoterapijom (tamoksifen) i ne trebaju adjuvantu kemoterapiju, bolesnice s visokim rizikom uz hormonoterapiju trebaju biti liječene i adjuvantnom kemoterapijom. Za bolesnice iz srednje skupine se pretpostavlja da od liječenja kemoterapijom nemaju veću korist. To će se utvrditi u TAILORx pokusu u kojem se bolesnice sa RS 11-25 randomiziraju na adjuvantnu hormonoterapiju odnosno adjuvantnu kemoterapiju + hormonoterapiju.

Rezultati ova dva i mnogih drugih pokusa koji su u tijeku, pokazati će nam način na koji najbolje možemo integrirati testove ekspresije gena u našu svakodnevnu praksu i odrediti najprimjereniji način liječenja za svaku bolesnicu. Važno je naglasti da se predviđanja ishoda/prognoze na temelju kliničko-patoloških parametara i na temelju profila genske ekspresije razilikuju u otprilike 30% slučajeva, a to je upravo postotak žena za koje se pretpostavlja da nepotrebno primaju kemoterapiju. Među-

tim, u ovom je trenutku nemoguće reći koji je način točniji u predviđanju ishoda i odabiru liječenja. Moglo bi se pretpostaviti da je jedan način superiorniji drugom, ali je najvjerojatnije da su informacije dobivene jednim i drugim načinom komplementarne. U ovom trenutku, dok još nemamo rezultate randomiziranih kliničkih pokusa u našem svakodnevnom radu i dalje ćemo se oslanjati na kliničko-patološke parametre u određivanju prognoze i liječenja. Pri donošenju odluka ipak ćemo se poslužiti i nekim saznanjima koja su proizašla iz molekularne klasifikacije tumor dojke. To je prije svega važnost proliferacijske aktivnosti/sposobnosti primarnog tumora koja se pokazala vrlo važna za razlikovanje lumina-A od lumina-B tumora za koje znamo da, premda su obadva ER-pozitivni i hormonoosjetljivi, ipak imaju prilično različitu prognozu.

Najsigurniji prediktori dobrog terapijskog odgovora su HER-2 i ER status tumora. Bolesnice s ranim rakom dojke koji je HER-2 pozitivan svakako trebaju primati adjuvantnu imunoterapiju trastuzumab-om. Nadalje, HER-2 pozitivni tumori su i vrlo dobro osjetljivi na kemoterapiju, osobito antracikline te u adjuvantnom liječenju bolesnica s takvim tumorima svakako treba biti primijenjena i kemoterapija koja sadržava antracikline i, ako se radi o ER- i PR-negativnom tumoru koji je metastazirao u pazušne limfne čvorove, i taksane. Također, danas većina liječnika smatra da sve bolesnice s metastazama zahvaćenim pazušnim limfnim čvorovima trebaju u adjuvantnom liječenju primati kemoterapiju. Izuzetak su možda bolesnice s manje od tri zahvaćena limfna čvora i hormonski visoko osjetljivim tumorima koje, ako su u starijoj životnoj dobi mogu biti liječene samo hormonoterapijom. Bolesnice s ER- i PR- visoko pozitivnim tumorima svakako trebaju u adjuvantnom liječenju biti podvrgnute hormonskom liječenju. Ako te bolesnice imaju i zahvaćene limfne čvorove tada trebaju primati i kemoterapiju. Međutim, rezultati kliničkih pokusa, a i svakodnevna klinička praksa, pokazali su da jedan dio žena sa slabije ER-pozitivnim tumorima i negativnim pazušnim limfnim čvorovima usprkos hormonskom adjuvantnom liječenju doživi recidiv bolesti u prvih nekoliko godina nakon dijagnoze. Za pretpostaviti je da se kod tih žena radi o luminalnom-B tumoru prema molekularnoj klasifikaciji. Važno je odmah na početku liječenja razlučiti koje su to bolesnice da bi ih mogli podvrći odgovarajućem liječenju, a to je kemoterapija u kombinaciji s hormonskim liječenjem. U posljednje vrijeme to postaje još važnije budući se, zahvaljujući ranom otkrivanju mamografskim probirom, kod sve više i više žena tumor dijagnosticira u ranoj fazi dok još pazušni limfni čvorovi nisu zahvaćeni metastazama. Zbog toga je, u razmatranju prognoze i liječenja bolesnica s ER-pozitivnim tumorima i nezahvaćenim limfnim čvorovima, vrlo važno u obzir uzeti i proliferacijsku aktivnost/sposobnost tumora. Kod ER-pozitivnih tumora s visokom proliferacijom najvjerojatnije se radi o luminal-B tumoru u liječenju kojeg je nužno uz hormonsko liječenje primijeniti i kemoterapiju da bi se spriječila pojava metastaza. Za procjenu stupnja proliferacije može nam poslužiti gradus tumora ili broj

mitoza u preparatu, ali je, uz molekularnu klasifikaciju tumora koja nam još uvijek nije na raspolaganju, najsigurniji način određivanje Ki67 proliferacijskog markera u jezgrama tumora IHK metodama. Visoki Ki67 proliferacijski indeks (> 25%) vrlo dobro korelira s brzinom rasta tumora i lošim kliničkim ishodom.

Uzmemo li u obzir kod procjene rizika i određivanja adjuvantnog liječenja sva gore navedena saznanja, moći ćemo i na temelju kliničko-patoloških parametara prilično dobro za svaku ženu odabrati ogovarajući način liječenja. Rezultati randomiziranih kliničkih pokusa koje očekujemo u doglednoj budućnosti, omogućiti će nam još preciznije i potpuno individualizirano određivanje adjuvantnog liječenja na temelju profila ekspresije gena tumora. Međutim, određeni klinički parametri kao što su starost bolesnice, prateće bolesti, veličina tumora i broj metastazama zahvaćenih limfnih čvorova i tada će biti važni za donošenje odluke o adjuvantnom liječenju.

Literatura

[1] Weiss RB, Wolf SH, Demakos E, et al. Natural History of More Than 20 Years of Node-Positive Primary Breast Carcinoma Treated with Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracile-Based Adjuvant Chemotherapy: A Study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol 2003; 21: 1825-1835.*

[2] Chia SK, Speer CH, Bryce CJ, et al. Ten-Years Outcomes in a Population-Based Cohort of Node-Negative, Lymphatic, and Vascular Invasion-Negative early breast Cancers Without Adjuvanr Systemic Rherapies. *J Clin Oncol 2004; 22: 1630-1637.*

[3] Hellman S. Natural History of Small Breast Cancers, Karnofsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol 1994; 12(10): 2229-2234.*

[4] Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et al. Breast Cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer 1984; 49: 709-715.*

[5] Engel J, Eckel R, Kerr J, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer 2003; 39: 1794-1806.*

[6] Weigelt B, Peterse JL et van't Veer LJ. Breast Cancer Metastasis: Markers and Models. *Nat Rev Cancer 2005; 5(8): 591-602.*

[7] Chiang AC and Massagué J. Molecular Basis of Metastasis. *N Engl J Med 2008; 359: 2814-2823.*

[8] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours, *Nature 2000; 406: 747-752.*

[9] Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al.Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8418-8423.*

[10] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA et Caldas C. Molecular Classification and Molecular Fore bcasting of breast Cancer: Reday for Clinical Application? *J Clin Oncol 2005; 23: 7350-7360.*

[11] Ross JS, Hatzis C, Fraser Symmans W, et al. Commercialized Multigene Predictor of Clinical Outcome for Breast cancer. *The Oncologist 2008: 13: 477-493.*

[12] Sotirou C, Phil D and Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer; Molecular Origins of Cancer. *N Engl J Med 2009; 360: 790-800.*

[13] Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, et al. Mediators of vaskular remodeling coopted for sequential steps in lung metastasis. *Nature 2007; 446: 765-770.*

[14] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet 1989; 1: 571-573.*

[15] van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature 2002; 415: 530-536.*

[16] Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised tials. *Lancet 2005; 365: 1687-1717.*

[17] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigen assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med 2004; 351: 2817-2826.*

UDK 618.19-006-033.2
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

KLINIČKO ZNAČENJE MIKROMETASTATSKE BOLESTI KOD RAKA DOJKE

Božena Šarčević

Klinika za tumore, Služba za patologiju Zagreb

Sažetak

Proširenje tumorskih stanica je česta pojava kod karcinoma dojke. Izolirane tumorske stanice nalaze se u preko 40% bolesnica s karcinomom dojke i to već u vrijeme postavljanja primarne dijagnoze te stoga nije čudno da su istraživanja usmjerena na otkrivanje mikrometastaza u koštanoj srži (diseminirane tumorske stanice – DTS) ili perifernoj krvi (cirkulirajuće tumorske stanice – CTS) a koje bi mogle dati dodatne prognostičke informacije. Kada se shvati mehanizam stanične međureakcije osobito onaj između diseminiranih tumorskih stanica i ektopičkog okoliša, postići će se zadovoljavajuća kontrola metastaza dobrom ciljanom terapijom, poboljšati će se njihova prevencija i naravno smanjiti smrtnost bolesnica oboljelih od karcinoma dojke.

Ključne riječi: karcinom dojke, diseminirane tumorske stanice – DTS, cirkulirajuće tumorske stanice – CTS

TNM sustav temeljem kojega se određuje stadij karcinoma dojke ne može točno utvrditi prognozu za neke žene osobito one koje imaju mali tumor, negativne limfne čvorove a koje još uvijek mogu imati povrat bolesti i umrijeti od karcinoma dojke [1]. Suočeni s tim problemom, mnogi istraživači su usmjerili proučavanja na otkrivanje mikrometastaza u koštanoj srži (diseminirane tumorske stanice – DTS) ili perifernoj krvi (cirkulirajuće tumorske stanice – CTS) a koje bi mogle dati dodatne prognostičke informacije. Proširenje tumorskih stanica je česta pojava kod karcinoma dojke. Izolirane tumorske stanice u tom karcinomu nalaze se u preko 40% bolesnica u vrijeme postavljanja primarne dijagnoze. Nadalje, mikrometastatske stanice nemoguće je otkriti klasičnim slikovnim i laboratorijskim metodama kada su prisutne nakon potencijalno izliječive kirurgije te se smatra da pridonose povratu bolesti i da su zbog toga jasan cilj adjuvantne terapije. Na osnovi analize koštane srži mikrometastatske skupine bolesnica, proširene tumorske stanice su nadomjesni biljeg minimalno rezidualne bolesti. Njihova prisutnost je udružena s lošom prognozom

a također je njihova trajna prisutnost u koštanoj srži bolesnica s primarnim karcinomom dojke a nakon primjene konvencionalne adjuvantne terapije također udružena s lošom prognozom [2].

DTS koštane srži su pokazale da imaju manje uznapredovale genomske promjene nego tumorske stanice primarnog tumora što je dovelo do zaključka da se širenje tumorskih stanica događa vrlo rano tijekom pojave bolesti te je zbog toga karcinom dojke premda dijagnosticiran u ranom stadiju u većine bolesnika sistemska bolest [3]. ASCO (American Society of Clinical Oncology) je 2007. godine u svojim preporukama rekao kako su sadašnji podaci nedostatni temeljem kojih bi se preporučilo da se DTS uključe u procjenu vođenja bolesnika s karcinomom dojke [4]. Također je zaključeno da mjerenje CTS ne smije biti upotrijebljeno za dijagnozu ili određivanje vrste terapije u prethodno spomenutih bolesnica [4]. Važno je naglasiti da je po prvi puta ASCO uključio u smjernice liječenja DTS/CTS sa zaključkom da dobiveni rezultati istraživanja pobuđuju radoznalost ali su potrebna dodatna daljnja istraživanja koja će ih u budućim studijama procijeniti [4].

Okultne tumorske epitelne stanice koje se nađu u koštanoj srži i perifernoj krvi žena s karcinomom dojke nazivaju se DTS i CTS. Spomenute stanice rijetko se nalaze u zdravih žena. Istraživanja su pokazala da većina utvrđenih epitelnih stanica u koštanoj srži ili perifernoj krvi žena s karcinomom dojke sadrže genomske promjene karakteristične za zloćudne stanice. Kako se prema definiciji mikrometastatske stanice ne mogu otkriti standardnim bojenjem hemalun eozinom, one se obično otkrivaju nakon početnog stupnja obogaćivanja (gustim gradijentom kao što je Ficoll/Hypaque, OncoQuick, filtracija, imunomagnetske izabrane tehnike kao što je magnetska sklonost staničnog razvrstavanja ili magnetske kuglice), upotrebom ili direktnih metoda obično na osnovi protutijela (imunocitokemija, imunofluorescencija i protočna citometrija) ili indirektne metode pretežno na osnovi nukleinske kiseline (reverse transcriptase RT-PCR) za epitelne biljege. Usporedba navedenih metoda pokazala je da je mRNA RT-PCR daleko najosjetljivija metoda [5]. Prednost se davala automatskom digitalnom mikroskopu (ADM), no on je bio prespor te je razvijena metoda fiberoptičkog slijeda čitanja (FAST) [6]. FAST citometrija je 500 puta brža od ADM, osjetljivija i ujedno više specifična. Kombinacija navedenih metoda omogućila je otkrivanje rijetkih epitelnih stanica iz pune nerazdvojene krvi nakon imunofluorescencijskog bojenja s protutijelima na pancitokeratin. Također su bile analizirane i nakon bojenja s anti-EpCAM i anti-CD 45 fluorescencijskim protutijelima. Za otkrivanje DTS/CTS upotrijebljeni su biljezi za epitelne a ne i za mezenhimske stanice ili na osnovi specifične izraženosti u tkivu dojke. Citokeratini (CK) koji su vrlo često istraživani u karcinomu dojke su CK 8,18 i 19. Međutim, uočeni su lažno pozitivni rezultati kako metodom na osnovi nukleinske kiseline tako i metodom protutijela [7]. Zagađena genomska DNK tijekom izdvajanja RNK, pogrešno izražava ili podražuje DTS/CTS biljege u mononuklearnim stanicama ili limfocitima a prisutnost pse-

udogena CK 19 bila je odgovorna za lažno pozitivne rezultate upotrebom metoda na osnovi nukleinske kiseline [8]. Slična ograničenja opisana su i upotrebom metoda na osnovi protutijela. Poznato je da mnoga protutijela za epitel i tumorske stanice raka dojke povremeno također boje hematopoetske stanice pokazujući pogrešnu izraženost CK 19 ili MUC 1. Nespecifično bojenje plazma stanica može se također pojaviti djelovanjem alkalne fosfataze na kapa i lambda lake lance na staničnoj površini [7]. Optimiziranje protutijela te upotreba odgovarajućih negativnih kontrola u istraživanjima trebalo bi se iskoristiti za svladavanje gore navedenih problema.

Nekoliko studija uzelo je u obzir za dijagnozu karcinoma dojke utvrđivanje CTS. Reinholz i suradnici su objavili kako se molekulsko utvrđivanje CTS u kombinaciji s mamografijom i fizikalnim pregledom bolesnica može upotrijebiti za rano otkrivanje karcinoma dojke. Autori su upotrijebili mammoglobin-A (MGB 1) i B305D-C, geni za stvaranje dijagnostičkog testa koji korektno utvrđuje karcinom dojke u žena koje su podvrgnute biopsiji zbog mamografski dijagnosticiranih nenormalnosti i to sa 70,5% osjetljivosti a 81% specifičnosti [9]. Metoda osnovana na slijedovima membrane istovremeno otkriva brojne biljege mRNK u perifernoj krvi i postiže osjetljivost od 80,6% a specifičnost od 83,3% za dijagnozu karcinoma dojke [10].

Spomenuta istraživanja imala su za cilj utvrditi vrijednost određivanja CTS i DTS kao prognostičkih i prediktivnih čimbenika u liječenju metastatskog karcinoma dojke odnosno osobito u žena s malim tumorima i negativnim limfnim čvorovima. Istraživanja CTS u metastatskom karcinomu dojke koristila su CellSearch ™ sustav. Prisutnost ≥ 5 CTS na 7.5ml pune krvi u 177 bolesnica sa mjerenom metastatskom bolesti prije novog tretmana pokazala se kao neovisan prediktivni čimbenik intervala preživljenja slobodnog od progresije bolesti i sveukupnog preživljenja [11]. Utvrđivanje CTS ovim načinom smatra se kao kvalitetna zamjena sadašnjih radioloških slikovnih metoda u praćenju odgovora na terapiju i predviđanju sveukupnog preživljenja u bolesnica s metastatskom bolesti [12]. Daljnji dokaz vrijednosti CTS pokazati će faza III studije koju je započela South West onkološka skupina programom primjene kemoterapije u odnosu na primjenu kemoterapije prije određivanja CTS [5].

Zanimljivi su rezultati istraživanja vezani uz vrijednost određivanja DTS u ranom karcinomu dojke. Neki rezultati nisu uspjeli dokazati njihovu prognostičku i prediktivnu vrijednost kada su uspoređivani s dobro poznatim tumorskim i kliničkim karakteristikama [13], dok je meta analiza pokazala statističku značajnost DTS [14]. DTS su bile utvrđene u 30,6% bolesnica u vrijeme prvog kirurškog zahvata i one su se pokazale kao neovisan prognostički čimbenik lošeg ishoda bolesti. Prisutnost DTS u skupini bolesnica niskog rizika s tumorom T1 N0 (ukupno 1036 bolesnica) bila je udružena s povećanim rizikom za udaljene metastaze i smrtnost tijekom prvih pet godina [14]. Premda je postavljena sumnja u retrospektivnu analizu s obzirom na dotadašnje razlike u preporučenoj adjuvantnoj terapiji za bolesnice s

koštanim mikrometastazama, istraživanje DTS učinjeno je i odmah u vrijeme prvog kirurškog zahvata koje je pokazalo da je prisutnost DTS tijekom oporavka i praćenja neovisan prognostički čimbenik i ukazuje na skraćenje preživljenja tijekom oporavka i sveukupno preživljenje [15]. Utvrđivanje CTS metodom RT-PCR na CK19mRNK pozitivne stanice u perifernoj krvi u žena s ranim karcinomom dojke pokazalo je da su one neovisan prognostički pokazatelj lošeg ishoda vremena preživljenja bez bolesti i sveukupnog preživljenja. Istraživanje je ponovljeno i metodom real-time PCR za kvantificiranje prepisivača CK19mRNK. Autori su utvrdili pozitivne stanice na CK19mRNK u perifernoj krvi u 21,6% bolesnica od njih ukupno 167 s negativnim limfnim čvorovima i prije davanja adjuvantne kemoterapije. Njihova prisutnost pokazala se kao neovisan prognostički čimbenik za vrijeme preživljenja bez bolesti i sveukupno preživljenje [16].

Temeljem dobivenih rezultata pred istraživačima se našlo pitanje da li je utvrđivanje DTS/CTS uvijek prognostički primjenjivo? Otprilike 30-50% bolesnica s karcinomom dojke čija koštana srž sadrži DTS razviti će tijekom 5-10 godina praćenja klinički vidljivu metastatsku bolest, no i bolesnice bez DTS mogu imati povrat bolesti i umrijeti od karcinoma dojke [14]. Slično, samo 30% bolesnica s CK19mRNK pozitivnim CTS je imalo povrat bolesti, dok je 15% bolesnica bez tih stanica razvilo povrat bolesti i umrlo od karcinoma dojke nakon 5 godina praćenja [17]. Objašnjenje za ovu potonju skupinu bolesnica je da se možda radi o pogriješkama u skupljanju uzoraka ili o smanjenoj osjetljivosti metoda kao i o smanjenoj osjetljivosti citokeratina kao biljega okultnih tumorskih stanica. Zna se da je širenje tumorskih stanica povezano s prijenosom epitelnih-mezenhimalnih stanica i gubitkom biljega epitelnih stanica. S druge strane, objašnjenje za skupinu bolesnica koje su imale DTS/CTS a koje nisu razvile povrat bolesti može se povezati s utvrđivanjem apoptotičkih stanica ili stanica koje nemaju sposobnost samoobnavljanja i stvaranja metastaza. U slučajevima DTS u koštanoj srži objašnjenje se može naći u međureakciji između strome koštane srži i DTS koja može pogodovati ili onemogućiti razvoj klinički vidljivih metastaza [18]. Nadalje, mikroslijedovi i CGH (komparacijska genomska hibridizacija) pokazali su da je karcinom dojke genetski heterogena bolest te da zbog toga DTS svake bolesnice s ranim karcinomom dojke mogu pokazivati različite genomske profile. Potrebno je stoga učiniti nekoliko pristupa koji bi dokazali i potvrdili osjetljivost/specifičnost DTS i CTS kao prognostičkih pokazatelja kao i pokazatelja za utvrđivanje podskupine DTS i CTS bolesnica s agresivnim biološkim ponašanjem i time ih učvrstiti kao zamijenske biljege za određivanje povrata bolesti.

Određivanje vrijednosti ostalih biljega osim CK 19 kao što su mucini, mammoglobin-A, maspin, karcinoembrionski antigen (CEA), HER-2, EGFRvIII i katepsin D dovela su do rezultata da istovremeno određivanje nekoliko biljega u CTS metodom real-time RT-PCR kao što su CK 19, mammoglobin-A i HER-2, bolje ukazuje na loš klinički ishod u bolesnica s ranim karcinomom dojke nego što je određivanje samo

CK [19]. Proliferacijski potencijal DTS u koštanoj srži povezan je s kliničkim ishodom bolesnica. Apoptotičke DTS upotrebom imunocitokemije otkrivene su u 36 od 157 bolesnica s rakom dojke i odgovor na terapiju bio je povezan s tim nalazom [5]. Poznato je da matične stanice karcinoma dojke pokazuju fenotip CD44+/CD24- te se predpostavilo da su mikrometastatske stanice s tim fenotipom možda prognostički odgovarajuća podskupina stanica. Istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnica s CK pozitivnim stanicama u koštanoj srži s ranim karcinomom dojke za utvrđivanje DTS i ujedno određivanje fenotipa matičnih stanica. Spomenuti fenotip bio je utvrđen u 65% CK pozitivnih stanica, dok je ovaj fenotip bio utvrđen u <10% tumorskih stanica primarnog tumora. Slični su rezultati nađeni i u slučaju CTS [20].

Nakon svih istraživanja i dobivenih rezultata postavilo se pitanje što je bolje određivati DTS ili CTS, s obzirom da je dobivanje materijala za CTS jednostavnije? Došlo se do zaključka da je određivanje DTS prognostički značajnije za rani karcinom dojke [5].

Prisutnost CK19mRNK pozitivnih CTS ukazuje na lošiju prognozu u bolesnica s ranim karcinomom dojke a koje imaju estrogenske receptore (ER) negativne ali i ER pozitivne tumore. Nadalje, nalaz CK19mRNK pozitivnih CTS bio je udružen s kraćim periodom preživljenja bez bolesti i sveukupnim preživljenjem u skupini „triple-negativnih" i HER-2 pozitivnih bolesnica, no ne i u skupini ER pozitivnih/HER-2 negativnih bolesnica [17]. Zanimljivo je da su prema istraživanjima izraženosti gena u primarnim tumorima većina ER negativnih tumora označena kao skupina tumora s lošom prognozom, dok ER pozitivni tumori predstavljaju mješavinu tumora s dobrom i lošom prognozom. Stoga se nameće zaključak da će daljnja istraživanja genomskog profila primarnih tumora i mikrometastatskih stanica omogućiti određivanje prognoze ranog karcinoma dojke [5]. Temeljem eksperimentalnih istraživanja za sada se zna da mikrometastatske stanice imaju manje uznapredovale genomske promjene nego stanice primarnog tumora. Bolesnice s HER-2 negativnim primarnim tumorom dojke pokazale su stečenu amplifikaciju gena HER-2 u CTS tijekom progresije karcinoma [21]. Također je utvrđena i značajna ko-amplifikacija gena HER-2 i uPAR (receptora urokinaznog plazminogen aktivatora) u pojedinim CTS. Upotreba tehnike tkivnih slijedova utvrdila je listu CTS- specifičnih gena, dok se profil izraženosti gena pojedinih stanica može odrediti slijedom oligonukleotida [22]. U konačnici je zaključeno da je izvedivo praćenje genotipa tumorskih stanica tijekom tretmana minimalno invazivnim načinom te da je fenotipsko/genotipsko profiliranje CTS ključno ne samo za utvrđivanje novih ciljeva liječenja koji će odstraniti metastatsku bolest već također i za praćenje razvoja genetskih promjena u tumorskim stanicama s potencijalnim prognostičkim i terapijskim primijenama [5].

Nekoliko studija je pokazalo da su CTS/DTS relativno otporne na kemoterapiju, vjerojatno zbog svog niskog proliferacijskog potencijala [23]. Prisutnost CK19mRNK pozitivnih stanica tijekom adjuvantne primjene tamoksifena postaju predmet dalj-

njih istraživanja u smislu da postanu pokazatelj rezistencije na terapiju tamoksifenom što zahtjeva prebacivanje na druge oblike hormonske terapije kao što su inhibitori aromataze [24]. S obzirom da su istraživanja pokazala prisutnost HER-2 pozitivnih DTS/CTS u bolesnica s HER-2 negativnim primarnim tumorima dojke, predpostavlja se da bi i ta skupina bolesnica imala koristi od adjuvantne primijene trastuzumaba što naravno zahtjeva daljnja dodatna istraživanja [17].

CTS mogu služiti kao pravovremena biopsija za procjenu i promatranje odgovora na liječenje budući se njihovo otkrivanje može lako ponavljati u različitim vremenskim razmacima što nije slučaj za DTS u koštanoj srži. Stoga brojne sadašnje i predviđene kliničke studije upotrebljavaju CTS periferne krvi u istraživanju minimalno rezidualne bolesti kao prognostičke i prediktivne čimbenike kod karcinoma dojke. Sve su čvršći dokazi da bi DTS/CTS mogle u vrlo skoroj budućnosti biti prognostički i prediktivni čimbenik individualne terapije karcinoma dojke.

Njihova upotrebljivost u kliničkoj praksi zahtjeva rješavanje nekih problema kao što je npr. standardizacija metoda njihovog određivanja. Nadalje, brojne dosadašnje studije vezane uz istraživanje CTS imaju slabu statističku obradu, mali broj uzoraka i kao retrospektivne nisu bile učinjene prema čvrstim kriterijima. Stoga je preporuka da autori svoja istraživanja vezana uz DTS/CTS moraju vezati uz preporuke o tumorskim biljezima [25].

Zaključak

Primarni tumori mogu biti korisni za postavljanje dijagnoze i osjetljivost na sistemsku terapiju, no zbog različitih genetičkih obilježja lokalnog i sistemskog širenja tumorskih stanica potrebno je pronaći jak prediktivni čimbenik ciljane terapije. Drugim riječima, potrebno je bolje shvatiti mehanizme stanične međureakcije osobito između diseminiranih tumorskih stanica i ektopičkog okoliša što će onda u konačnici rezultirati zadovoljavajućom kontrolom metastaza i njihovom prevencijom i naravno smanjenjem smrtnosti bolesnica.

Literatura

[1] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.

[2] Fehm T, Krawczyk N, Solomayer EF et al. ER Alpha-Status of Disseminated Tumor Cells in Bone Marow of primary Breast Cancer Patients. Breast Cancer Res 2008;10(5):105-10.

[3] Husemann Y, Geigl JB, Schubert F et al. Systemic spread is an early step in breast cancer. Cancer Cell 2008;13:58-68.

[4] Harris L, Fritsche H, Mennel et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of Recommendation for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:5287-312.

[5] Ignatiadis M, Georgoulias V, Mavroudis D. Micrometastatic disease in breast cancer: Clinical implications. Eur J Cancer 2008;44:2726-36.

[6] Krivacic RT, Ladanyi A, Curry DN et al. A rare-cell detector for cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10501-4.

[7] Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. Endocr Relat Cancer 2006;13:1033-67.

[8] Kowalewska M, Chechlinska M, Markowicz S, Kober P, Nowak R. The relevance of RT-PCR detection of disseminmated tumour cells is hampered by the expression of markers regarded as tumour-specific in activated lymphocytes. Eur J Cancer 2006;42:2671-4.

[9] Reinholz MM, Nibbe A, Jonart LM et al. Evaluation of a panel of tumor markers for molecular detection of circulating cancer cells in women with suspected breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11:3722-32.

[10] Chen CC, Hou MF, Wang JY et al. Simultaneous detection of multiple mRNA markers CK 19, CEA, c-Met, HER-2/neu and hMAM with membrane array, an innovative technique with a great potential for breast cancer diagnosis. Cancer Lett 2006;240:279-88.

[11] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2004;351:781-91.

[12] Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells versus imaging-predicting Overall survival in metastatis breast cancer. Clin Cancer Res 2006;12:6403-9.

[13] Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S et al. Disseminated tumor cells of breast cancer patients; a strong prognostic factor for distant and local relapse. Clin Cancer Res 2008;14:3306-11.

[14] Braun S, Vogl FD, Naume B et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005;353:793-802.

[15] Janni W, Rack B, Schindlbeck C et al. The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence. Cancer 2005;103:884-91.

[16] Xenidis N, Perraki M, Kafousi M et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:3756-62.

[17] Ignatiadis M, Xenidis N, Perraki M et al. Different prognostic value of cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER-2 status in early breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:5194-202.

[18] Guirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nat Rev Cancer 2007;7:834-46.

[19] Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19 mammoglobin A, and HER-2 in early breast cancer. Clin Cancer Res 2008;14:2593-600.

[20] Theodoropoulos PA, Pilioudaki E, Senidas E, Agelaki S, Mavroudis D, Georgoulias V. Detection of circulating tumor cells with breast cancer stem cell-like phenotype in blood samples of patients with breast cancer. AACR Annual Meeting 2008 (abstract 2008).

[21] Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? Nat Rev Cancer 2007;7:545-53.

[22] Hartmann CH, Klein CA. Gene expression profiling of single cells on large-scale oligonucleotide arrays. Nucleic Acids Res 2006;34:e143.

[23] Pantel K, Schlimok G, Braun S et al. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. J Natl Cancer Inst 1993; 85:1419-24.

[24] Xenidis N, Markos V, Apostolaki S et al. Clinical relevance of circulating CK-19 mRNA-positive cells detected during the adjuvant tamoxifen treatment in patients with early breast cancer. Ann Oncol 2007;18:1623-31.

[25] McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Tauebe SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. J Clin Oncol 2005;23:9067-72.

UDK 618.19-006-033.2:618.19-006-085.849
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

KLINIČKA VRIJEDNOST DIJAGNOSTIČKIH PRETRAGA ZA OTKRIVANJE RANIH NESIMPTOMATSKIH METASTAZA RAKA DOJKE

Martina Bašić-Koretić, Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof

Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju KBC „Zagreb"

Sažetak

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest žena. Primjena terapijskih modaliteta u žena u kojih se otkrije rak dojke ovisi o općem stanju bolesnice, procjeni uznapredovalosti bolesti i nalazima prognostičkih i prediktivnih parametara. Najčešći i/ili standardni modaliteti koji se primjenjuju su kiruški zahvat, sistemna terapija (kemoterapija i imunoterapija - trastuzumab), hormonoterapija (tamoxifen, inhibitori aromataze, fulvestrant) i radioterapija. Po provedenom liječenju bolesnicama s rakom dojke koje su u remisiji trebalo bi slijediti njihovo praćenje u vidu kontrola kod liječenika. U vezi kontroliranja bolesnica u remisiji ne postoje opće prihvaćeni ili usaglašeni standardi ili preporuke. Primjerice, da li da bolesnice prati „onkolog" ili liječnik obiteljske medicine, kako često i kako dugo se bolesnice trebaju pratiti, koje laboratorijske i dijagnostičke pretrage raditi i slično. U radu autori iznašaju navedenu problematiku i rezultate studija u vezi praćenja bolesnica. Mišljenja su da dok se ne provedu randomizirane, prospektivne dobro osmišljene studije na velikom broju bolesnica, nema se odgovora na pitanje kako optimalno ili pravilno provesti praćenje bolesnica.

Ključne riječi: rak dojke, praćenje bolesnica, tumorski markeri, radiološke pretrage

Uvod

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest žena. Godišnje se u Hrvatskoj otkrije oko 2500 novih bolesnica [1]. Dok je u razvijenijim zemljama petogodišnje preživljenje čak 80% [2], u Hrvatskoj ono iznosi između 50 i 60%. Zahvaljujući ranijem postavljanju dijagnoze, kao i poboljšanom liječenju ovih bolesnica sve je veći broj žena koje su, možemo reći, preživjele karcinom dojke, a praćenje takvih bolesnica postaje javnozdravsteni problem.

Koji je ili koji su ciljevi redovitih kontrola? Kao primarni cilj navodi se rano otkrivanje lokoregionalnog relapsa, zatim rano otkrivanje drugog primarnog raka dojke, rano otkrivanje udaljenih metastaza, održavanje redovitog kontakta s nadležnim liječnikom koji je tu kako bi reagirao na svaku pojavu novih simptoma koji bi mogli biti vezani za osnovnu bolesti ili liječenje, te kako bi mogao savjetovati u donošenju drugih zdravstvenih odluka na koju bi osnovna bolest ili terapija mogli imati utjecaj – npr. odluke o trudnoći kod mladih bolesnica. Redovite kontrole onkologa također su izvor informacija za bolesnice, čak i psihosocijalne podrške. Osim toga, redovite kontrole izvor su informacija liječnicima, koji tako mogu pratiti učinak različitih vrsta liječenja na preživljenje bez znakova bolesti i opće preživljenje, te otkriti eventualne rane i kasne nuspojave terapije.

Shodno tome, da li kontrole koje sada provodimo zaista ispunjavaju svoje ciljeve? Osim ovog, postoji još niz otvorenih pitanja tijekom redovitog praćenja ovih bolesnica:

1) koja je optimalna učestalost kontrola
2) koja je optimalna dužina praćenja bolesnica
3) tko bi kontrole trebao provoditi (onkolog, obiteljski liječnik)
4) pitanje kakvoće kontrola (da li onkolozi imaju dovoljno vremena, te kakva je onkološka edukacija liječnika opće medicine)
5) postoji li među bolesnicama podskupina žena koja zahtijeva podrobniju, detaljniju i češću kontrolu
6) pitanje prevelike upotrebe dijagnostike

Od mnoštva različitih uputa (ASCO, NICE, ESMO, NCCN, Cochrane), izdvojile su se dvije – ASCO upute kao određeni svjetski standard praćenja bolesnica [3], te NICE upute [4] svojom ekonomičnošću i smjelošću.

NICE PREPORUKE

NICE upute (britanski National Institute for Health and Clinical Excellence) [4]. zasnivaju se na studiji vođenoj u Edinburgu od 1992. do 1998. godine [5], a koja ima, zanimljivo, uzorak relapsa bolesti drukčiji od većine drugih studija. Prema toj studiji tek je okvirno 50% potencijalno izlječivih lokoregionalnih relapsa otkriveno mamografijom, te se postavilo pitanje potrebe provođenja rutinske mamografije. Uz to, bolesnice se preporučilo pratiti 2-3 godine, što jest vremensko razdoblje najčešće diseminacije bolesti, ali se nije uzela u obzir činjenca da rizik relapsa ostaje konstantan tijekom najmanje slijedećih 10 godina. Bolesnice bi nakon godinu dana trebao dalje pratiti liječnik obiteljske medicine. Ovakav pristup opravdava se sniženjem troškova praćenja za 3.7 milijuna funti ako se bolesnice prate 5 godina, te čak 9.3 milijuna funti ako se prate samo prve 2-3 godine. No, prema studiji iz 2007. Montgo-

mery i suradnici pokazali su da se diseminacija najčešće javlja unutar prve 3 godine po stopi od 3% godišnje, potom postotak pada na 2% godišnje i ostaje tako visok više od 10 godina. Stopa incidencije lokoregionalnog relapsa je konstantna oko 0.5 do 1%, ali ne pada također tijekom bar 10 godina [6]. Stoga ostaje pitanje, na koje nam ove upute ne mogu dati odgovor, koliko košta prekasno otkrivanje potencijalno izlječivog relapsa koji se javi i nakon 3 godine.

ASCO PREPORUKE

Prema ASCO (American Society for Clinical Oncology) uputama [3] bolesnicama se preporuča slijedeće:

1. Redovite kliničke kontrole

A/ svakih 3-6 mjeseci tijekom prve tri godine, s obzirom da je relaps najčešći upravo u tom razdoblju
B/ kontrole svakih 6-12 mjeseci tijekom četvrte i pete godine
C/ potom godišnja kontrola

Prema uputama, kontrole obuhvaćaju iscrpnu anamnezu i status, evaluaciju simptoma koji bi mogli biti povezani s osnovnom bolesti ili s nuspojavama terapije, te savjetovanje ukoliko se određeni simptomi pojave (poput bolova u kostima, inapetencije, pada u težini, bolova u abdomenu, smetnji disanja, glavobolja).

2. Redovite godišnje mamografije

Također su uputa ASCO-a, s time da se prva kontrolna mamografija ne smije učiniti prije isteka 6 mjeseci od završetka radioterapije dojke.

Prema meta analizi iz 2004. godine, tek je 40% od ukupnog broja lokoregionalnih relapsa bilo otkriveno kliničkim pregledom i mamografijom, a čak je 60% relapsa postalo simptomatsko između dvije kontrole [7]. Montgomery i suradnici [6]. su analizom 12 studija utvrdili da redovite kliničke kontrole imaju prednost pri otkrivanju ranog lokoregionalnog relapsa kod žena kod kojih je učinjena mastektomija (66%), dok se kod žena s poštednom operacijom ovim načinom otkrilo tek 28% lokoregionalnih relapsa, 38% otkriju same bolesnice, a samo 30% (!) mamografski.

Prema mnogim studijama rano otkrivanje lokoregionalnog relapsa utječe na preživljenje. Od 8.8% bolesnica koje su razvile lokoregionalni relaps u studiji iz 2004. godine, 2.9% imalo je dalju progresiju bolesti unutar 6 godina (ovisno od karakteristikama tumora - limfovaskularna invazija, multicentrični tumori, mlađe bolesnice) [7]. Podaci ukazuju na važnost što ranijeg otkrivanja lokoregionalnog relapsa, jer je vidljivo da puno bolesnica ostaje bez znakova dalje progresije bolesti unutar 6 godina, a to bi također moglo imati utjecaj i na ukupno preživljenje.

Grunfeld i suradnici [9]. nisu utvrdili prednost redovitih mamografija. Montgomery i suradnici [6] 2007. godine ukazuju na zanimljivost – dok postotak lokoregionalnog relapsa koji otkriju same bolesnice ostaje isti (37%) prije i poslije 2000. godine, postotak mamografski otkrivenih relapsa značajno je veći i penje se s 15% prije 2000. godine, na 40% nakon 2000. godine. Uzrok je tehnički napredak same dijagnostičke metode, kao i bolja edukacija i stroži nadzor očitanja nalaza. Isti autori prikazali su da se 67% kontralateralnih karcinoma dojke otkrije mamografski, 26% otkrile su same bolesnice, tek 5% kliničkim pregledom, što naglašava vrijednost redovitih mamografija.

Dvostruko očitavanje radioloških nalaza, prema finskoj studiji iz 2004. godine nije se pokazalo boljim od jednostrukog očitavanja [10].

3. Mjesečni samopregled

Velika studija na 260 000 žena pokazala je da mjesečni samopregled dojki nema utjecaja na ukupno preživljenje, a 10-godišnja incidencija raka dojke bila je jednaka u obje grupe [11]. U grupi koja je vršila samopregled bio je veći broj dodatnih kirurških ili dijagnostičkih intervencija, te se otkrio veći broj benignih promjena dojke. S obzirom da još uvijek nema randomiziranih studija koje bi, uz redovitu mamografiju, odredile učinak samopregleda dojke na preživljenje bolesnica s rakom dojke, u ASCO uputama on ostaje kao preporuka. Važno je bolesnice upozoriti na ograničenu dijagnostičku vrijednost ovog pregleda.

4. Genetsko savjetovanje

Preporuča se za skupinu žena s povećanim rizikom razvoja karcinoma dojke – Aškenazi Židovi, žene s anamnezom raka ovarija ili dojke u obitelji.

5. Redoviti ginekološki pregledi

Preporuča se pogotovo kod bolesnica koje uzimaju tamoksifen. Bolesnice se također moraju odmah javiti ukoliko primijete bilo kakvo vaginalno krvarenje.

6. Prema ASCO uputama ne preporuča se redovito koristiti druge dijagnostičke metode kod nesimptomatskih bolesnica.

A/ Tumorski markeri CA15-3, CA27.29 i CEA

Uloga cirkulirajućih tumorskih markera u praćenju bolesnice je još uvijek kontroverzna, s dilemom kada ih koristiti i kakvog utjecaja mogu imati na terapijske odluke.

CA15-3 i CA27.29 su dobro poznati testovi koji otkivaju prisutnost MUC-1 antigena u perifernoj krvi, a koji je jedan od antigena iz obitelji polimorfnih epitelnih mucina (PEM). U više je studija prikazana prognostička vrijednost ovih tumorskih

markera [12-16]. Tumorski markeri nemaju ulogu u postavljanju dijagnoze raka dojke, s obzirom na nisku specifičnost i osjetljivost, no mogu biti dio preoperativne obrade – npr. određivanje bazičnih vrijednosti markera prije operativnog zahvata, iako je tek u 10-20 % bolesnica marker inicijalno pozitivan [17]. Prema nekim autorima, mogli bi biti indikator tumorskog opterećenja [18-20]. Nađena je korelacija vrijednosti tumorskog markera za uznapredovalu bolest – prema tumorskom markeru mogle su se izdvojiti bolesnice s tumorom većim od 5 cm i s više od 3 pozitivna limfna čvora aksile, a visoki bi tumorski marker trebao potaknuti na provjeru stadija bolesti [21]. Tijekom praćenja bolesnica, tumorski markeri mogu otkriti relaps u 50-80% bolesnica, a mogu biti povišeni 2 do 12 mjeseci prije otkrivanja mjerljivih metastaza [22-25]. Jager i suradnici pokazali su da ako se aplicira terapija na pozitivne tumorske markere (CEA i CA15-3) reducira se rizik nastanka mjerljivih metastaza od 39-88% unutar 12 mjeseci [26]. S obzirom da se mora donijeti odluka o uvođenju terapije sa svim nuspojavama koje ona donosi, teško je samo na osnovu markera tu odluku donijeti, pogotovo kad nema jasnih studija koje takvu odluku potkrepljuju. Vremensku prednost koju nam pružaju tumorski markeri za sada ne možemo iskoristiti. Praćenje vrijednosti tumorskih markera kao mjerila odgovora na terapiju zvuči teoretski odlično, no čak u 50% bolesnica pad markera ne prati i regresija mjerljivih metastaza. Možda je potrebno više mjerenja i određeno vrijeme da bi se i mjerenjem ustanovio odgovor na terapiju prije odluke o njezinoj neučinkovitosti, iako prave studije ne postoje [27].

Kao i CA15-3 i CA27.29, tumorski marker CEA sam nije dovoljan za odluku o daljnjoj terapiji; može pridonijeti toj odluci uz potvrdu relapsa pomoću ostalih dijagnostičkih metoda. CEA tumorski marker povišen je u 50-60% bolesnica s metastatskom bolesti (u odnosu na CA15-3 koji je povišen u 75-90% bolesnica) [28-31]. U nekoliko studija međutim CEA vrijednosti su bile povišene u već utvrđenoj metastatskoj bolesti, a bez povećanja vrijednosti CA15-3 i CA27.29 [32-36]. Ti podaci, uz podatke iz nekoliko starijih studija koje su potvrdile da CEA vrijednosti prate status bolesti [37,38], baza su preporuke da se kod metastatske bolesti utvrde vrijednosti jednog MUC-1 antigena i CEA. Ukoliko su CA15-3 ili CA27.29 povišeni, nema razloga provjeravati i CEA, no ukoliko nisu, CEA vrijednost može biti dodatna korisna informacija kod donošenja odluke o daljnjoj terapiji.

U zaključku, ovi tumorski markeri mogu se koristiti, uz ostale dijagnostičke metode, pri donošenju terapijskih odluka, ali se ne preporučaju kao jedina dijagnostička metoda u praćenju bolesnica. Jako povišeni CA15-3 i CA27.29 mogu, međutim, biti podloga za odluku o daljem liječenju, u slučaju da se ne može drukčije dokazati relaps bolesti.

B/ Prema uputama konvencionalne radiološke metode nisu preporučene tijekom praćenja asimptomatskih bolesnica.

Mala osjetljivost i specifičnost konvencionalnih radioloških metoda, a i scintigrafije kostiju, ograničava njihovu dijagnostičku vrijednost. Prema Vestergaardu i suradnicima, potrebno je učiniti 400 Rtg pretraga kako bi se otkrio jedan relaps u asimptomatskih bolesnica [39]. Da bi se otkrile litične koštane metastaze na Rtg filmu, mora nestati 50-70% koštane mase. Da bi se otkrila plućna metastaza mora biti minimalno 1 cm promjera, a često su "skrivene" iza kontura srca ili ošita.

C/ Kompjutorizirana tomografija (CT) kao dijagnostička metoda također se ne preporučuje. Prema istraživanjima, udaljene metastaze gotovo nikad nisu otkrivene rutinskim CT pregledom. Prema studiji Drotmana i suradnika 2001.godine, rutinski CT zdjelice na 2426 bolesnica doveo je do većeg broja dodatnih dijagnostičkih ili kirurških intervencija. Ovom se metodom otkrilo tek 0.5% solitarnih metastaza u zdjelici, a čak 84% suspektnih promjena bilo je benigno ili negativno [40,41]. Važno je napomenuti da česte radiološke kontrole izlažu bolesnice dodatnom zračenju. Procijenjeno je da 14% ukupnog štetnog zračenja potječe od dijagnostičkih pretraga [42]. Česti CT pregledi mogu izazvati nove zloćudne tumore, budući da CT dijagnostika izlaže pacijente značajno većoj dozi zračenja. Prema procjeni, postoji rizik izazivanja 50 malignoma po miliseivertu (mSv) zračenja na milion stanovnika. Efektivna doza Rtg pretrage je 0.05 mSv, dok je CT doza 7 mSv [43,44].

D/ Pozitronska emisijska tomografija (PET) i PET/CT ne preporučaju se kao redoviti postupak

Iako PET/CT ima veću osjetljivost od standardnih radioloških postupaka (93% vs 75%, $p<0.05$), nema veće razlike u specifičnosti metoda. Kao metoda koristan je u postavljanju dijagnoze suspektnog relapsa, no nedovoljno je podataka i studija koje bi ustanovile njegovu ulogu u praćenju asimptomatskih bolesnica. 5-fluoro-deoksiglukoza (5-FDG) je analog glukoze, obilježen florom-18 (izotop bogat protonima koji se raspadaju u anihilijacijskom procesu uz proizvodnju dva gama fotona od 511 kEv) koji ulazi u stanicu i fosforilira se u FDG-6P. Za razliku od obične glukoze, ne metabolizira se dalje, i ostaje metabolički zarobljen u stanici. Tumorske stanice imaju povećan metabolizam glukoze, iako se mogu javiti i lažno negativni rezultati (tumori sporog metabolizma ili male celularnosti), te lažno pozitivni nalazi (upale, crijeva, mišići, mozak). U okviru praćenja bolesnica, PET se pokazao kao točniji od konvencionalnih radioloških metoda u otkrivanju suspektnog relapsa bolesti [45]. PET uz značajno veću točnost i osjetljivost, može dokazati lokoregionalni relaps u usporedbi s magnetnom rezonancijom (MRI) dojki [46]. Moon i suradnici, kao i Dose i suradnici potvrdili su osjetljivost i specifičnost ove dijagnostičke metode (osjetljivost 85%, specifičnost 90-92% [47,48]. Kod bolesnica s povišenim tumorskim markerima, dijagnostičku su vrijednost PET-a provjerile dvije studije [49,50]. i pokazali da su osjetljivost i specifičnost visoki (92 i 75%), kao i točnost (89-90%) u potvrdi progresije bolesti. Negativni tumorski markeri nisu preduvjet za uredan

PET nalaz, kako su i pokazale neke studije kod bolesnica s klinički suspektnom progresijom bolesti [51]. Neočekivan je bio relativno veliki udio lažno negativnih nalaza koštanih metastaza [52,53]. Nakai i suradnici koristili su uz PET i MSCT, te našli da se osteolitičke i miješane koštane metastaze bolje prikazuju PET-om nego osteoblastične metastaze koje se bolje prikazuju scintigrafijom [53]. Zasada, nažalost, prednosti ove metode nisu pokazale učinak na ukupno preživljenje, kvalitetu života ili ekonomičnost [54].

E/ Magnetna rezonancija (MRI)

MRI dojki ne preporuča se kao redoviti postupak. Kako je puno osjetljiviji u odnosu na mamografiju (91% vs 33%, specifičnost podjednaka - oko 97%), prema ASCO uputama mogao bi imati prednost kao metoda praćenja kod visokorizičnih bolesnica – mlade žene s gustim žljezdanim parenhimom i pozitivnom obiteljskom anamnezom (BRCA1 i BRCA 2 mutacije, rizik od razvoja karcinoma dojke veći od 20-25%), kod žena kod kojih je provedeno zračenje područja torakalne stijenke između 10 i 30 godine, te žene s Li-Fraumeni sindromom, Cowden sindromom ili Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindromom [55]. Odluka se o korištenju ove metode mora donositi individualno ovisno o anamnezi i statusu pojedine bolesnice.

U zaključku, zajednička karakteristika svih uputa je nekorištenje različitih dijagnostičkih metoda, osim mamografije, tijekom praćenja asimptomatskih bolesnica s karcinomom dojke.

Utjecaj na preživljenje

Dvije su velike randomizirane studije pokazale da intenzivno praćenje bolesnica ne poboljšava ukupno preživljenje. GIVIO studija kao i Rosselli del Turco i suradnici prikazali su 1994. godine na 2563 bolesnice da praćenje bolesnica koje je, osim redovitih kontrola i mamografije, uključivalo i redovite Rtg pluća, UZV abdomena i scintigrafiju kostiju, nije doprinijelo povećanju preživljenja bolesnica tijekom 10 godina promatranja [56,57]. Mora se naglasiti da, u tim studijama, nisu korištene osjetljivije dijagnostičke metode, poput CT-a, MRI-a ili PET-a. Jednak su rezultat prikazali i Rojas i suradnici u metaanalizi četiri randomizirane kliničke studije na 3055 žena – nije se našlo razlike u ukupnom preživljenju niti preživljenju bez znakova bolesti između dvije grupe bolesnica [58]. Joseph i suradnici također nisu mogli prikazati postojanje razlike u ukupnom preživljenju 129 bolesnica, iako su se u ovoj studiji za praćenje koristili i CT i tumorski markeri [59]. Postoje međutim naznake da se kod malog broja bolesnica (1-3%) može na vrijeme otkriti minimalna diseminacija bolesti. Kod takvih bi bolesnica liječenje s terapijskom, a ne palijativnom namjerom moglo imati utjecaj na preživljenje [60]. Prave prospektivne randomizirane studije

koje bi uključile i novije dijagnostičke metode, te odredile učinak na preživljenje zasada ne postoje.

Provođenje praćenja i kontrola

Osim načina provođenja kontrola, ostaje i dilema tko bi kontrole trebao provoditi. S obzirom da postoji rizik lokoregionalnog relapsa i više od 15 godina nakon inicijalne terapije, javlja se potreba za dugogodišnjim praćenjem, pogotovo kod bolesnica na hormonskoj terapiji.

S jedne strane tu su uobičajeni redoviti klinički pregledi. Mora se naglasiti da se liječnici na kontrolnim pregledima često mijenjaju, da su to često mlađi liječnici. Bolesnice tijekom 5-godišnjeg praćenja promijene i do 10 liječnika [61-63]. Prema nekim britanskim i američkim uputama bolesnice bi mogao pratiti obiteljski liječnik. Grundfeld i suradnici su prikazali u studiji u kojoj je praćeno 296 žena u Velikoj Britaniji, da nema razlike u vremenu otkrivanja ranog relapsa bolesti, niti razlike u preživljenju između dvije skupine bolesnica zapravo, čak se 69% bolesnica prvo javi obiteljskom liječniku [61-63]. Prema ovoj studiji, bolesnice su bile zadovoljnije ovim načinom kontrole, manja je bila količina stresa. U maloj britanskoj studiji Gulliforda i suradnika, bolesnice su bile zadovoljnije manjim brojem što jednostavnijih kontrola [64].

S druge strane, čak se 15% bolesnica koje su nakon prve godine praćenja upućene na dalje kontrole obiteljskom liječniku, vratilo natrag na kliničke kontrole [65], pa se može zaključiti da, ovisno o psihičkom profilu, nije moguće sve bolesnice pratiti u primarnoj praksi.

Pitanje koje dodatno ostaje otvoreno je kakva je kvaliteta tih kontrola u primarnoj praksi te koliko su naši obiteljski liječnici onkološki educirani, te koliko bi njihova edukacija zahtijevala dodatno vrijeme i dodatna sredstva.

Prema jednoj studiji iz Velike Britanije, na malom broju žena, bolesnice su telefonom redovito kontaktirale educiranu onkološku sestru u okviru praćenja nakon inicijalne terapije. Nije bilo razlike u otkrivanju relapsa bolesti [66], ali visokoobrazovana medicinska sestra nije nužno i ekonomičnije rješenje.

Vratimo se natrag pitanju cilja redovitih kontrola. Skraćeno vrijeme praćenja, kao i rjeđi broj kontrola neosporivo je ekonomičnije, a prema istraživanjima i ugodnije za bolesnice, s obzirom da je svaki pregled i isčekivanje rezultata pretraga izvor velikog stresa u 70% žena [67]. Dvojba dakle o praćenju bolesnice ne postoji, pitanje ostaje međutim kako često i kako dugo ih pratiti? Moramo se sjetiti da žene s anamnezom raka dojke imaju povišen rizik razvoja kontralateralnog karcinoma dojke, sa stopom od 0.5-1% godišnje. Prema Gao i suradnicima [68], procijenjen rizik razvoja karcinoma dojke je 3% nakon 5 godina, 6.1% nakon 10 godina, 9.1% nakon 15 godina, te 12% nakon 20 godina od primarnog raka dojke. Rizik je kod žena s BRCA1

ili BRCA2 mutacijama dodatno povišen, sa stopom od čak 29% nakon 10 godina [69]. Nešto je povišen i rizik kod žena s lobularnim invazivnim karcinomom dojke [70]. S obzirom na navedene podatke, cilj redovitih kontrola bilo bi rano otkrivanje, poput probira, kontralateralnog raka dojke, s tim da bi razmjerno veću korist imale žene koje imaju nizak rizik sistemskog relapsa bolesti.

Zaključni komentar

Postoji mnoštvo uputa o tome kako pratiti žene oboljele od karcinoma dojke, s različitim trajanjem i brojem posjeta bolesnica. Postoji i mnoštvo preglednih članaka koji se odnose na praćenje bolesnica, no većina ih nije uzela u obzir jednu činjenicu - većina terapijskih postupaka uvedena je na osnovu raznih studija koje obavezno uključuju i pretpostavljaju redovito praćenje bolesnica. Kako znati koji je terapijski učinak bolji – učinkovitiji i s manje nuspojava, ako redovito ne pratimo žene koje liječimo. To je i prednost kliničkog kontakta – izvor informacija za kliničke studije, kontrola kvalitete rada, otkrivanje neočekivanih i rijetkih nuspojava. Nove lokalne terapijske metode zahtijevaju također dulje praćenje – npr. učinak intraoperativne radioterapije ili biopsije samo sentinel limfnog čvora, u odnosu na standardne kirurške ili radioterapijske metode. Novi lijekovi koji se adjuvantno koriste, zahtijevaju dulje praćenje učinka i nuspojava (kardiotoksičnost trastuzumaba, praćenje metabolizma lipida i koštane pregradnje kod bolesnica na inhibitorima aromataze). Intenzivno praćenje asimptomatskih bolesnica nije se pokazalo boljim od standardnih redovitih kontrola. Mora se međutim prospektivnim studijama otkriti da li postoji određena podskupina bolesnica kod kojih će intenzivno praćenje imati utjecaj na ukupno preživljenje, s obzirom da su poznati faktori rizika za pojavu udaljene diseminacije bolesti – veličina tumora, status limfnih čvorova, stupanj diferencijacije tumora, status hormonskih receptora i HER-2 status, te dob bolesnice [71,72]. Vrijeme i mjesto relapsa moglo bi biti određeno upravo karakteristikama tumora. Postoje podaci da HR negativni/HER-2 pozitivni tumori najčešće diseminiraju unutar prvih 5 godina, a da rizik relapsa hormonski ovisnih tumora ostaje i nakon 15 godina [73,74]. Također, kod HER-2 pozitivnih tumora češće se javljaju moždane metastaze (nemogućnost prolaza trastuzumaba kroz krvno-moždanu barijeru?) [75]. Kod hormon-ovisnih tumora vrlo često se javljaju koštane metastaze [76], dok su kod lobularnih karcinoma češće metastaze na seroznim ovojnicama [77]. Ostaje otvoreno također kontroverzno pitanje oligometastatske bolesti. Prema Signletary i suradnicima, lokalna terapija bi kod određenog, doduše malog, broja bolesnica mogla dovesti do 10-godišnjeg preživljenja od 20-60%! To se odnosi na prvenstveno na utjecaj kirurških metoda na mali broj manjih metastaza u jetri, plućima i mozgu [78]. Također je rano otkrivanje diseminirane bolesti važno s obzirom na terapije poput inhibitora angiogeneze koji su efikasniji kod manjeg opsega metastatske bolesti.

U zaključku možemo reći da nijedna uputa nije pokazala prednosti nad drugom. S obzirom na sve navedene podatke nije međutim, racionalno pratiti bolesnice samo 2-3 godine, kako preporučuju NICE upute. Nema pravih prospektivnih studija koje bi dokazale da intenzivnije praćenje, s uključenim novim dijagnostičkim metodama, ima utjecaja na značajno ranije otkrivanje metastaza, a koje bi imalo i učinak na ukupno preživljenje. Također nema studija koje bi otkrile koja bi se podskupina bolesnica trebala intenzivnije pratiti. Bolesnice zasada prate onkolozi u cijelom svijetu. Kada se razmišlja o praćenju bolesnica kod liječnika obiteljske medicine mora se razmišljati o kvaliteti takvih kontrola – koliko su naši liječnici onkološki educirani, koliko bi trajala i koliko bi koštala njihova edukacija, te kakav je psihosocijalni profil naših bolesnica. Također ostaje izuzetno važno praćenje učinka i nuspojava novijih metoda liječenja koji se mogu vidjeti tek na većem broju bolesnica. Može se reći da su ASCO upute svojevrstan zlatni standard praćenja bolesnica, iako se kod nas, zapravo, bolesnice prate puno intenzivnije nego što su sadašnje upute. Dok se ne provedu randomizirane, prospektivne dobro osmišljene studije na velikom broju bolesnica, nema se odgovora na pitanje kako pravilno ili optimalno provesti praćenje bolesnica u remisiji.

Literatura

[1] Incidencija raka u Hrvatskoj 2002.-2006. Bilteni br. 26-30. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2004-2008. http://www.hzjz.hr/rak/novo. htm

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 58(2):71-96, 2008.

[3] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Update of the breast cancer follow-up and management guidelines in adjuvant setting. J Clin Oncol 2006; 24:5091-7.

[4] National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Breast Cancer: Manual Update. August 2002.

[5] Donelly J, Mack P, Donaldson LA. Follow-up of breast cancer: time for a new approach? Int J Clin Pract 2001; 55:431-3.

[6] Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, Kerr GR, Kunkler IH, Thomas J, Dixon JM. Changing pattern of the detection of loco-regional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. Br J Cancer 2007; 96:1802-7.

[7] de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta analysis and systematic review. J Clin Oncol 2004; 222:4010-8.

[8] Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, Murphy C, Sclafani LM. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. J Am Coll Surg 2006; 203:469-74.

[9] Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, Joyce J, Sawka C. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. Breast 2002; 11:228-35.

[10] Jarvenpaa R, Holli K, Hakama M. Double–reading of plain radiographs – no benefit with regard to earliness of diagnosis of cancer recurrence: a randomised follow up study. Eur J Cancer 2004; 40:1668-73.

[11] Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shangai: final results. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1445-57.

[12] Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, Fateh-Moghadam A, Seidel D. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. Br J Cancer 2002; 86:1217-22.

[13] Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R, Gatti C, Paccagnella A, Marubini E. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers. An old player for a new game. Eur J Cancer 2002; 38:1181-8.

[14] Kumpulainen EJ, Keskikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002; 76:95-102.

[15] Martín A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M, Junquera S, Pidal D, Allende T, Muñiz JL, Vizoso F. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. Anticancer Res 2006; 26:3965-71.

[16] Gion M, Ruggeri G, Marconato R, Casella C, Nosadini A, Laffranchini G, Mione R, Belloli S, Bruscagnin G. Perioperatory kinetic evaluation of tumor markers in breast and colorectal carcinoma. J Nucl Med Allied Sci 1990; 34(4Suppl):9-12.

[17] Pons-Anicet DM, Krebs BP, Mira R, Namer M. Value of Ca 15:3 in the follow up of breast cancer patients. Br J Cancer 1987; 55:567-9.

[18] Gion M, Mione R, Dittadi R, Fasan S, Pallini A, Bruscagnin G. Evaluation of Ca15/3 serum levels in breast cancer patients. J Nucl Med Allied Sci 1986; 30:29-36.

[19] Safi F, Kohler I, Röttinger E, Suhr P, Beger HG. Comparison of Ca15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer Int J Biol Markers 1989; 4:207-12.

[20] Gion M, Mione R, Nascimben O, Valsecchi M, Gatti C, Leon A, Bruscagnin G. The tumor associated antigen Ca15.3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases. Br J Cancer 1991; 63:809-13.

[21] De La Lande B, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N, Pichon MF. Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. Int J Biol Markers 2002; 17:231-8.

[22] Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, D'Alessandro R, Carone MD, Cicchetti A, Ricciotti A, Venturo I, Perri P, Di Filippo F, Cognetti F, Botti C, Roselli M. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: A prospective longitudinal study. Clin Cancer Res 2001; 7:2357-62.

[23] Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: A prospective study. Eur J Cancer 2002; 38:1189-93.

[24] Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L, Conte M, Berti P, Miccoli P. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour

markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. BMC Cancer 2006; 6:269.

[25] JÄGER W, MERKLE E, TULUSAN AH, LANG N. [Modified breast cancer after care]. Gynakol Rundsch. 1991; 31 Suppl 2:296-9.

[26] KIANG DT, GREENBERG LJ, KENNEDY BJ. Tumor marker kinetics in the monitoring of breast cancer. Cancer 1990; 65:193-9.

[27] VALENZUELA P, MATEOS S, TELLO E, LÓPEZ-BUENO MJ, GARRIDO N, GASPAR MJ. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24:60-2.

[28] GRAY BN. Value of CEA in breast cancer. Aust N Z J Surg 1984; 54:1-2.

[29] Hayes DF, Zurawski V, Kufe DW. Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:1542-50.

[30] VERONESI A, TALAMINI R, LONGHI S, CRIVELLARI D, GALLIGIONI E, TIRELLI U, TROVÒ MG, MAGRI MD, FRUSTACI S, FIGOLI F, ZAGONEL V, TUMOLO S, GRIGOLETTO E. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the follow-up of disease-free breast cancer patients. Tumori 1982; 68:477-80.

[31] BASUYAU JP, BLANC-VINCENT MP, BIDART JM, DAVER A, DENEUX L, ECHE N, GORY-DELABAERE G, PICHON MF, RIEDINGER JM. Standards, Options and Recommendations (SOR) for tumor markers in breast cancer. SOR Working Group [in French]. Bull Cancer 2000; 87:723-37.

[32] CHEUNG KL, EVANS AJ, ROBERTSON JF. The use of blood tumour markers in the monitoring of metastatic breast cancer unassessable for response to systemic therapy. Breast Cancer Res Treat 2001; 67:273-8.

[33] COVENEY EC, GERAGHTY JG, SHERRY F, MCDERMOTT EW, FENNELLY JJ, O'HIGGINS NJ, DUFFY MJ. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J Biol Markers 1995; 10:35-41.

[34] LAURO S, TRASATTI L, BORDIN F, LANZETTA G, BRIA E, GELIBTER A, REALE MG, VECCHIONE A. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. Anticancer Res 1999; 19:3511-5.

[35] SÖLÉTORMOS G, PETERSEN PH, DOMBERNOWSKY P. Assessment of CA 15.3, CEA and TPA concentrations during monitoring of breast cancer. Clin Chem Lab Med 2000; 38:453-63.

[36] LOKICH JJ, ZAMCHECK N, LOWENSTEIN MW. Sequential carcinoembryonic antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer: A predictor and monitor of response and relapse. Ann Intern Med 1978; 89:902-6.

[37] LOPRINZI CL, TORMEY DC, RASMUSSEN P, FALKSON G, DAVIS TE, FALKSON HC, CHANG AY. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:46-56.

[38] Woo KB, WAALKES TP, AHMANN DL, TORMEY DC, GEHRKE CW, OLIVERIO VT. A quantitative approach to determining disease response during therapy using multiple biologic markers: application to carcinoma of the breast. Cancer 1978; 41:1685-703.

[39] VESTERGAARD A, HERRSTEDT J, THOMSEN HS, DOMBERNOWSKY P, ZEDELER K. The value of yearly chest X-ray in patients with stage I breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:687-9.

[40] DROTMAN MB, MACHNICKI SC, SCHWARTZ LH, WINSTON CB, Yoo HH, PANICEK DM. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR AM J Roentgenol 2001; 176:1433-6.

[41] Meyer JI, Herts BR, Einstein DM, Singer AA, Budd GT, Cohen MA. Pelvic computed tomography of breast carcinoma patients. Should it routinely be added to abdominal computed tomography? Cancer 1997; 79:500-4.

[42] United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. Sources and effects of ionising radiation. New York: United Nations; 2000.

[43] Berrington De Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for The UK and 14 other countries. Lancet 2004; 363:345-51.

[44] Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Fleischner Society. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. Radiology. 2003; 228:15-21.

[45] Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack HJ. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. Anticancer Res 1997; 17:1687-92.

[46] Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. Radiology 1999; 210:807-14.

[47] Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 1998; 39;431-5.

[48] Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, Bohuslavizki KH, Berger J, Jenicke L, Habermann CR, Jänicke F. Comparison of fluorodeoxy-glucose positron emission tomography and «conventional diagnostic procedures» for the detection of distant metastases in breast cancer patients. Nucl Med Commun 2002; 23:857-64.

[49] Suárez M, Pérez-Castejón MJ, Jiménez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, Carreras JL. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. Q J Nucl Med 2002; 46:113-21.

[50] Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptomatically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol 2002; 32:244-7.

[51] Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, Lind P. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma:a comparison to conventional imaging. Invest Radiol 2003; 38:250-6.

[52] Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 1998; 39;431-5.

[53] Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, Suzuki T, Nishimura T. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastasees in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:1253-8.

[54] Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, Valk PE, Czernin J. Whole-body (18)F-FDG-PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. J Nucl Med 2002; 43:325-9.

[55] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines

for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:75-89.

[56] The GIVIO investigators. Impact of follow up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994; 271:1587-92.

[57] Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National research council project on breast cancer follow up. JAMA 1994; 271:1593-7.

[58] Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Palli D, Roselli del Turco M, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001768. DOI: 10.1002/14651858. CD001768.pub2.

[59] Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, Busch C, Demps L, Reintgen DS, Cox CE. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. Ann Surg Oncol 1998; 5:522-8.

[60] Hortobagy GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol 2002; 20:620-3.

[61] Grunfeld E, Yudkin P, Adewuyl-Dalton R, Vessey MP, Mant D. Follow up in breast cancer: quality of life unaffected by general practice follow up. BMJ 1995; 311:54.

[62] Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, Cole D, Vessey M. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 1999; 49:705-10.

[63] Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. BMJ 1996; 313:665-9.

[64] Gulliford T, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. BMJ 1997; 314:174-7.

[65] Chait I, Glynne-Jones R, Thomas S. A pilot study exploring the effect of discharging cancer survivors from hospital follow-up on the workload of general practitioners. Br J Gen Pract 1998; 48:1241-3.

[66] Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, Twomey M, Williamson S, Hindley A, Susnerwala S, Dunn G, Luker K. Comparing hospital and telephone follow up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. BMJ 2009; 338:a3147.

[67] Paradiso A, Nitti P, Frezza P, Scorpiglione N. A survey in Puglia: the attitudes and opinions of specialist, general physicians and patients on follow-up practice. G.S.Bio.Ca.M. Ann Oncol 1995; 6 suppl 2:53-6.

[68] Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1038-45.

[69] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004; 22:2328-35.

[70] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res 2004; 6:R149-56.

[71] Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, Torhorst J, Golouh R, Peterson HF, Price KN, et al. Factor predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 190:696-705.

[72] Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, Pronk C, Bontenbal M, Beex LV, van der Wall E, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, Ten Vergert EM, de Vries EG, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement Clin Cancer Res 2004; 10:4457-63.

[73] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy an hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687-717.

[74] Saphner T, Tormey DC,Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 1996; 14:2738-46.

[75] Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648-55.

[76] James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Gutteridge E, Cheung KL, Chan S, Robertson JF. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. Br J Cancer 2003; 89:660-5.

[77] Clavien PA, Laffer U, Torhost J, Harder F. Gastro-intestinal metastases as first clinical manifestation of the dissemination of a breast cancer. Eur J Surg Oncol 1990; 16:121-6.

[78] Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, Curley S, Sawaya R, Weber KL, Meric F, Hortobágyi GN. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. Oncologist 2003; 8:241-51.

UDK 618.19-006-08
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

SUVREMENO SUSTAVNO I LOKALNO LIJEČENJE METASTATSKOG RAKA DOJKE

Eduard Vrdoljak, Gordana Berić Jozić, Lidija Bošković, Marija Ban

Centar za onkologiju KBC Split

Sažetak

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest žena u zapadnom svijetu, a nakon raka pluća drugi najčešći uzrok smrti među zloćudnim bolestima [1].

Osnovni ciljevi u liječenju metastatskog raka dojke su: što bolja kvaliteta života, što je moguće duže preživljenje i na kraju, ne manje važno, prevencija i palijacija simptoma tumora.

Odluka o optimalnom trenutku započimanja terapije i dužini trajanja iste mora se donijeti individualno za svaku bolesnicu posebno.

Odluka o vrsti terapije donosi se na temelju:

1. statusa hormonskih receptora (estrogenskih i progesteronskih)
2. statusa HER-2 receptora
3. duljine trajanja vremena od primarne dijagnoze do pojave relapsa
4. sijela presadnica (visceralne / nevisceralne)
5. prethodne terapije (učinak i podnošljivost terapije)
6. simptoma bolesti
7. želja bolesnice
8. nuspojava predmnijevane terapije
9. dostupnosti liječenja
10. farmakoekonomike

Opcije liječenja uključuju hormonsku terapiju, citotoksičnu terapiju, nehormonsku ciljanu terapiju (imunoterapija i male molekule), bifosfonate i lokalnu terapiju [2].

Ključne riječi: metastatski rak dojke, hormonska terapija, kemoterapija, ciljana terapija, imunoterapija, palijativna radioterapija, bifosfonati.

1. HORMONSKA TERAPIJA

Općenito, hormonsko liječenje treba smatrati prvom opcijom liječenja za većinu žena s hormonski osjetljivim metastatskim rakom dojke te kod onih s nepoznatim

statusom hormonskih receptora [2,3]. Ova podskupina bolesnica je tipično karakterizirana s dugim vremenom bez bolesti (>2 godine), bez visceralnih presadnica (ili s ograničenim visceralnim presadnicama), s manjim brojem uglavnom koštanih presadnica, bez ili malo simptoma bolesti, te sporom progresijom bolesti [2].

Hormonsko liječenje, kao prva opcija liječenja, uglavnom nije indicirano u bolesnica s pulmonalnim limfangitisom, jetrenim presadnicama (opsežnim) i/ili presadnicama u CNS-u, odnosno kod svih bolesnica kod kojih je potrebno polučiti brzi i značajniji odgovor bolesti na liječenje (predmnijevano kraće trajanje života) [3].

Jasno, kod svih drugih, logično je ordinirati najmanje toksičnu, gotovo jednako učinkovitu i ponajeftiniju terapiju – hormonsku terapiju. Posebnu skupinu predstavljaju bolesnice kod kojih je došlo do povrata bolesti tijekom ili neposredno nakon (unutar 6 mjeseci) adjuvantnog liječenja hormonskom terapijom. Usprkos relativne rezistencije na ordiniranu hormonsku terapiju, u liječenju takve skupine bolesnica, vrijedi pokušati ordinirati drugu i treću liniju hromonske terapije, jasno, ukoliko to značajke bolesti dozvole [3].

Hormonska terapija u postmenopauzalnih bolesnica

Selektivni modulator estrogenskih receptora - tamoksifen, smatrao se više od 20 godina prvom linijom terapije za postmenopauzalne bolesnice s hormonski osjetljivim metastatskim rakom dojke. Nespecifični aromatazni inhibitori (AI) (aminoglutetimid) i progestini (medroksiprogesteron-acetat i megestrol acetat) su se koristili za drugu liniju terapije. Kombinirano liječenje nije pokazalo prednost pred monoterapijom s tamoksifenom. Opcije liječenja odnedavno su obogaćene s fulvestrantom i aromataznim inhibitorima treće generacije [2].

Treća generacija AI uključuje dvije skupine lijekova: nesteroidni AI (letrozol i anastrozol) i steroidni AI (egzemestan). Fulvestrant, selektivni steroidni regulator estrogenskih receptora je lijek koji se veže na estrogenske receptore sa sličnim afinitetom kao i estradiol i u konačnici dovodi do smanjenja njihovog broja, a samim tim i do mogućeg učinka na hormonsku ovisnu bolest. Tamoksifen, AI i fulvestrant imaju različite nuspojave i profil toksičnosti što treba uzeti u obzir pri izboru hormonske terapije za svaku bolesnicu.

Prva linija hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica

Aromatazni inhibitori u komparaciji s tamoksifenom

Anastrozol u komparaciji s tamoksifenom

Dvije randomizirane studije faze III uspoređivale su tamoksifen i anastrozol u prvoj liniji metastatskog raka dojke: studija 030 u Sjevernoj Americi i studija 027 u Europi, Australiji, Novom Zelandu, Južnoj Africi i Južnoj Americi. Obje studije su bile dvostruko slijepe, uključivale su postmenopauzalne bolesnice koje su primale

anastrozol 1 mg (n=171) ili tamoksifen 20 mg (n=182). Primarni ciljevi studija su bili vrijeme do progresije, stopa odgovora i podnošljivost terapije, a sekundarni cilj sveukupno preživljenje.

Studija 030: 21% pacijentica u ovoj studiji koje su primale anastrozol primalo je prethodno adjuvantnu hormonsku terapiju, dok je u studiji 027 adjuvantnu hormonsku terapiju primalo samo 12%. U studiji 030, 88% pacijentica je imalo tumor za koji se znalo da je hormonski ovisan, dok je u studiji 027 bilo 45% takvih pacijentica. Studije su se razlikovale i u distribuciji metastatskih sijela: u studiji 030 dominantno metastatsko sijelo su bile kosti u 40%, meka tkiva u 11% te visceralne presadnice u 49% pacijentica, dok u studiji 027 dominantno metastatsko sijelo su bile kosti u 31%, meka tkiva u 38% te visceralne presadnice u 30% pacijentica. U studiji 030 vrijeme do progresije bolesti je bilo signifikantno dulje u korist anastrozola (11.1 nasuprot 5.6 mjeseci, p=0.005) dok u ostalim ciljevima nije bilo razlike. U studiji 027 nije bilo razlike u vremenu do progresije bolesti, stopi odgovora, medijanu preživljenja ni u kliničkoj koristi između anastrozola i tamoksifena. U obje studije i anastrozol i tamoksifen su imali dobru podnošljivost [4-7].

Letrozol u komparaciji s tamoksifenom

Prospektivna randomizirana studija faze III (P025 studija) uključivala je 907 postmenopauzalnih bolesnica koje su primale letrozol 2,5 mg ili tamoksifen 20 mg u prvoj liniji liječenja. Dvije trećine bolesnica je imalo dokazan hormonski ovisan tumor i 20% je primalo prethodnu adjuvantnu hormonsku terapiju.

Pacijentice koje su primale letrozol imale su dulje vrijeme do progresije bolesti (9.4 nasuprot 6 mjeseci, p=0.0001.), veću ukupnu stopu odgovora (32% nasuprot 21%, p=0.0002) te veću kliničku korist u usporedbi s tamoksifenom. Nije bilo statistički signifikantne razlike u sveukupnom preživljenju između letrozola i tamoksifena (34 nasuprot 30 mjeseci, p=0.5303) [8].

Egzemestan u komparaciji s tamoksifenom

Randomizirana studija faze III (EORTC studija) je uključivala 371 pacijenticu koje su primale egzemestan ili tamoksifen. Egzemestan je imao veću ukupnu stopu odgovora u komparaciji s tamoksifenom (46% nasuprot 31%, p=0.005), nije bilo statistički signifikantne razlike u vremenu do progresije (9.9 nasuprot 5.8 mjeseci, p=0.121) ni u sveukupnom preživljenju [9].

Meta analiza studija koje su uspoređivale tamoksifen s aromataznim inhibitorima treće generacije pokazala je produljenje ukupnog preživljenja u korist aromataznih inhibitora treće generacije (HR:0.87, p<0.001) [10].

Fulvestrant u komparaciji s tamoksifenom

Randomizirana studija faze III nije pokazala razliku izmedu fulvestranta i tamoksifena u ukupnoj stopi odgovora i vremenu do progresije bolesti (8.2 nasuprot 8.3 mjeseca, p=0.388) [11].

S obzirom na bolji toksični profil aromataznih inhibitora treće generacije (letrozol, anastrozol, egzemestan) te bolju učinkovitost u komparaciji s tamoksifenom, ovi lijekovi se preporučavaju kao prva linija hormonske terapije za postmenopauzalne bolesnice s hormonski ovisnim tumorima, ali tamoksifen ostaje korisna terapijska opcija.

Druga linija hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica

Treća generacija AI u komparaciji s progestinima ili aminoglutetimidom

Brojne studije faze III su pokazale prednost treće generacije AI (letrozol, anastrozol i exemestan) nasuprot progestina ili aminoglutetimida [12,13].

Anastrozol u komparaciji s letrozolom

Studija faze III nije pokazala razliku u vremenu do progresije bolesti i sveukupnom preživljenju u „intent to treat" analizi, dok je ukupna stopa odgovora bila veća kod letrozola u odnosu na anastrozol (19% nasuprot 12%, p=0.013) [14].

Anastrozol u komparaciji s fulvestrantom

Dvije studije faze III (studija 0021 i studija 0020) nisu pokazale signifikantnu razliku u ukupnoj stopi odgovora kao ni u vremenu do progresije bolesti između ova dva lijeka (HR=0.95, p=0.48) [15].

Treća linija hormonske terapije (nakon progresije na nesteroidne AI treće generacije)

Fulvestrant u komparaciji s egzemestanom

EFECT studija je pokazala slične rezultate između fulvestranta i egzemestana u kliničkoj dobiti (32.2 % nasuprot 31.5 %, p=0.853) te u ukupnoj stopi odgovora (7.4 % nasuprot 6.7 %, p=0.736) [16].

Zaključak: nakon progresije metastatske bolesti na tamoksifen u drugoj liniji hormonskog liječenja preporučaju se AI treće generacije. Nakon progresije bolesti na nesteroidne AI treće generacije (letrozol, anastrozol) i tamoksifen, u obzir dolaze steroidni AI odnosno exemestan, progestini ili fulvestrant. U svakom slučaju, ukoliko to status bolesnice dozvoljava, odnosno ukoliko bolest ne ugrožava bolesnicu vrijedilo bi prije prelaska na toksičnije oblike specifične onkološke terapije ordinirati sve linije hormonske terapije [2].

Hormonska terapija u premenopauzalnih bolesnica

Tamoksifen, ovarijska supresija (kirurška ili radioterapijska ooforektomija, LHRH agonisti) ili njihova kombinacija pogodne su opcije za liječenje premenopauzalnih bolesnica. Četiri male randomizirane studije uspoređivale su kombinaciju tamoksifena i LHRH agonista nasuprot samo LHRH agonistima. Meta analiza ovih studija je pokazala da je kombinacija tamoksifena i LHRH agonista statistički si-

gnifikantno učinkovitija u odnosu na samo LHRH agoniste u svim analiziranim parametrima - sveukupno preživljenje (HR:0.70, p=0.02), vrijeme do progresije bolesti (HR:0.70, p=0.0003) i stopa odgovora (OR:0.67, p=0.03) [17]. U skladu s ovim rezultatima kombinacija tamoksifena i LHRH agonista danas se smatra standardnom hormonskom terapijom za premenopauzalne bolesnice s hormonski ovisnim tumorima dojke [17].

Uloga AI u premenopauzalnih bolesnica još je u fazi istraživanja.

2. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija predstavlja značajan modalitet liječenja metastatskog raka dojke. Najveću učinkovitost su pokazali antraciklini i taksani. Isto tako učinkoviti su i kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, ciklofosfamid, mitomicin, 5-fluorouracil [18].

U novije vrijeme posebno mjesto zauzima kapecitabin, bilo nakon liječenja antraciklinima ili taksanima, ali i u prvoj liniji liječenja metastatskog raka [19,20].

Pri izboru mono ili polikemoterapije treba individualno pristupiti pojedinoj bolesnici uvažavajući status bolesti, dosadašnje liječenje, neželjene posljedice prethodne terapije i opći status bolesnice. U bolesnica koje su u adjuvantnom liječenju dobile kemoterapiju temeljenu na antraciklinima izbjegava se liječenje metastatske bolesti tim lijekovima, poglavito u slučaju pojave bolesti nakon kraćeg vremenskog intervala bez bolesti i u slučaju ordiniranja veće ukupne doze doksorubicina (ukupna kumulativna doza koju ne bi smjeli prijeći iznosi 500 mg/m^2). Kod tih bolesnica savjetuje se ordinirati taksane u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Važno je uzeti u obzir vrijeme do pojave povrata bolesti. Ako se bolest ponovno pojavila nakon nekoliko godina od adjuvantne terapije, može se reinicirati isti protokol s relativno velikim izgledima za učinkovitost terapije. Naspram tome, ako je vrijeme do progresije kraće od 12 mjeseci treba primjeniti kemoterapiju različitu od adjuvantne.

Rekapitulirano, i mono i polikemoterapijski pristup u liječenju metastatske bolesti su prihvatljivi kada se uzmu u obzir individualne značajke bolesnice i terapijski ciljevi. Polikemoterapija općenito ima veću stopu odgovora i dulje vrijeme do progresije bolesti od monokemoterapije, ali je toksičnost izraženija. Ipak, veća ukupna stopa odgovora s polikemoterapijom ne znači nužno i bolji učinak na preživljenje [21].

Kao primjer dobro osmišljene studije valjanosti mono ili polikemoterapijskog pristupa valja navesti Intergroup studiju (E1193) u kojoj su bolesnice bile randomizirane u grupu koja prima paklitaksel, grupu koja prima doksorubicin i grupu koja prima kombinaciju gore navedena dva lijeka kao prvu liniju liječenja metastatske bolesti [22]. U obje monoterapijske grane, bolesnice su pri progresiji prebačene na drugi lijek. Kombinirana terapija rezultira signifikantno većom ukupnom stopom

odgovora i duljim vremenom do progresije u odnosu na monoterapijske grane, ali nije bilo signifikantne razlike u ukupnom preživljenju između tri grane [23].

Stoga, rekapitulirano, i jedna i druga opcija su dobre i njihova primjena treba biti individualna, odnosno ovisi o bolesnici i bolesti.

Taksani u liječenju metastatskog raka dojke

Taksani (paklitaksel i docetaksel) su učinkoviti u liječenju metastatskog raka dojke u bolesnica koje su primale antracikline, uključujući i one u kojih se razvila rezistencija na iste [24,25].

I jedan i drugi su nedvojbeno učinkoviti, s različitim profilom toksičnosti, te stoga preferirani od različitih onkologa kao njihovi primarni izbori u liječenju metastatske bolesti.

U nekoliko studija je istraživana učinkovitost i toksičnost monoterapije docetakselom u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke prethodno liječenih antraciklinima.

U jednoj od studija, 392 bolesnice koje su prethodno liječene antraciklinima su randomizirane na one koje su dobivale docetaksel (100 mg/m^2) ili kombinaciju mitomicina (12 mg/m^2) i vinblastina (6 mg/m^2) [26]. Docetaksel se pokazao signifikantno učinkovitijim lijekom: veća ukupna stopa odgovora (30% nasuprot 12%, p<0.0001); duže vrijeme do progresije bolesti (4.4 nasuprot 2.5 mjeseci, p<0.001) i duže ukupno preživljenje (11.4 nasuprot 8.7 mjeseci, p=0.0097). Neutropenija gradusa III i IV bila je signifikantno češća pri primjeni docetaksela, dok su sve ostale nuspojave bile slične učestalosti i inteziteta u obje grane studije [26].

U dvije studije faze III uspoređivala se monoterapija docetakselom bilo sa sekvencijskom terapijom metotreksatom i 5-FU ili kombinacijom 5-FU i vinorelbina. U usporedbi sa sekvencijskom primjenom metotreksata i 5-FU, docetaksel je polučio veću stopu odgovora (42% nasuprot 21%, p<0.001) i dulje vrijeme do progresije (6.5 nasuprot 5.1 mjeseci, p<0.001), ali medijan ukupnog preživljenja nije bio statistički značajno različit (16 nasuprot 15 mjeseci). Toksičnost je bila izraženija u grani koja je dobivala docetaksel. U usporedbi s kombinacijom 5 FU/vinorelbin nije bilo signifikantne razlike u odgovoru na terapiju (43% nasuprot 34%) i učinku na preživljenje (16 nasuprot 15 mjeseci), ipak, docetaksel se pokazao podnošljivijim [27].

U jednoj studiji faze III uspoređena je kombinacija docetaksela (T) (75 mg/m^2) i kapecitabina (X) (2 500 mg/m^2) sa monoterapijom docetakselom (100 mg/m^2) u 511 bolesnica koje su razvile progresiju nakon kemoterapije bazirane na antraciklinima. Kombinacija XT je pokazala signifikantno veću ukupnu stopu odgovora (42% nasuprot 30%, p=0.006); duže vrijeme do progresije (medijan je bio 6.1 nasuprot 4.2 mjeseca, p=0.0001) i duže ukupno preživljenje (medijan 14.5 nasuprot 11.5 mjeseci, p=0.0126) u usporedbi s docetakselom. Učestalost nuspojava gradusa III i IV bila je slična u obje skupine, tretman je bio relativno podnošljiv. Gastrointestinalne smet-

nje i hand and foot sindrom su bili češći u skupini s kombiniranom terapijom, dok su febrilna neutropenija, sepsa, artralgija i mialgija bile češće u grupi koja je dobivala monoterapiju docetakselom [28].

Odgovor na važno pitanje – koji je od taksana bolji, paklitaksel ili docetaksel, nastojala je dati studija Jonesa i suradnika [29]. Uspoređivan je docetaksel (100 mg/m^2) /6 ciklusa (n=225) s paklitakselom (175 mg/m^2)/ 4 ciklusa (n=224) ordiniranih u trotjednim intervalima u 449 bolesnica s metastatskom bolešću dojke koje su u prvoj liniji liječenja primile antracikline. Ukupna stopa odgovora je s docetakselom iznosila 32% nasuprot 25% s paklitakselom, ali ta razlika nije statistički signifikantna [29]. Medijan vremena do progresije bolesti (5.7 nasuprot 3.6 mjeseci, p<0.0001) i medijan ukupnog preživljenja (15.4 nasuprot 12.7 mjesec, p=0.03) su statistički značajno duži u grani koja je primala docetaksel. Pri primjeni docetaksela jače je izražena toksičnost (neutropenija gr III i IV, astenija, edemi, infekcije, stomatitis) u odnosu na paklitaksel [29].

Na kraju prikaza ove studije, mora se naglasiti da je njena objava izazvala značajne kontroverze. Dužina vremena uključivanja bolesnica (7 godina), intezitet i gustoća ordinirane terapije u odnosu na opisanu toksičnost (paklitaksel manje toksičan, a značajno manje ordiniran), način ordinacije (paklitaksel u trotjednim inetravlima, a ne u optimalnom tjednom obliku), značajno ograničavaju primjenjivost rezultata ove studije u svakodnevnom kliničkom radu.

Optimalan način ordinacije paklitaksela je definiran kroz studiju Seidmana i suradnika gdje su istraživali učinkovitost tjedne naspram trotjednoj aplikaciji paklitaksela.

Bolesnice su randomizirane primiti bilo trotjedni paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 ili pak tjedni u dozi od 80 mg/m^2. Nakon uključene 171 bolesnice, sve HER-2 pozitivne bolesnice su dobile trastuzumab, dok su bolesnice s HER-2 negativnim tumorima randomizirane primati trastuzumab ili placebo uz ordinaciju paklitaksela. Ukupno gledajući, tjedna ordinacija paklitaksela se pokazala signifikantno boljom od one trotjedne; stopa odgovora (42% nasuprot 29%, OR:1.75; p=0.0004), vrijeme do progresije bolesti (medijan, 9 nasuprot 5 mjeseci; HR:1.43; p <0.0001), i ukupno preživljenje (medijan, 24 nasuprot 12 mjeseci; HR:1.28; p=0.0092). Za bolesnice koje nisu imale prekomjernu izraženost HER-2, trastuzumab nije pridonio povećanju učinkovitosti liječenja. Gledajući toksičnost, tjedni paklitaksel je imao jače naglašenu pojavu periferne neuropatije (24% nasuprot 12%, p=0.0003) [30]. Zaključak autora, a i cijele onkološke javnosti, jest da je tjedna ordinacija paklitaksela optimalan terapijski protokol sa signifikantno boljom učinkovitošću i prihvatljivom toksičnošću.

Jedna od mana paklitaksela je njegova netopivost u vodi. Stoga, potrebno je primjeniti derivat ricinusovog ulja – kremofor, u cilju optimalnog otapanja lijeka u vodenoj otopini. To dovodi do značajnih poteškoća u primjeni; dužine aplikacije (spora infuzija relativno guste otopine), te učestalih reakcija preosjetljivosti (stanoviti udio

bolesnika je preosjetljiv na kremofor). Jasna je dakle bila potreba za razvitkom pripravka paklitaksela koji će se osloboditi tog popratnog agensa. Isto je riješeno razvitkom na albumin vezanog paklitaksela. Gradishar i suradnici su istraživali tako učinkovitost i toksičnost klasičnog paklitaksela u odnosu na albumin vezani paklitaksel (Abraxan) u bolesnica s metastatskom bolešću koje prethodno nisu primale taksane [29]. Abraxan je pokazao signifikantno veću stopu odgovora (33% nasuprot 19%, p=0.001) i vrijeme do progresije bolesti (23 nasuprot 16.9 tjedana, p=0.006) u odnosu na paklitaksel, ali medijan preživljenja je bio sličan u obje grupe (65 nasuprot 55.7 tjedana) [31].

Učinkovitost paklitaksela se nastojala unaprijediti kombinacijom s gemcitabinom. U studiji faze III uspoređena je kombinacija paklitaksela (175 mg/m^2) i gemcitabina (1125 mg/m^2) (GT) s monoterapijom trotjednim paklitakselom (175 mg/m^2) (T) u 529 bolesnica u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke koje su ranije dobivale antracikline u adjuvantnom liječenju [22,23]. Medijan ukupnog preživljenja s GT bio je 18.5 mjeseci, 2.7 mjeseci dulje nego sa T (HR:0.78, 95% CI, 0.64 to 0.96; p=0.0187). Vrijeme do progresije bilo je duže u GT (6.14 nasuprot 3.98 mjeseci, p=0.0002). Stopa odgovora je također bila bolja u GT kombinaciji (41.4% nasuprot 26.2%, p=0.0002). Jednogodišnje preživljenje je za kombinaciju bilo 70.7% u usporedbi s paklitakselom 60.9% (p=0.019). Neutropenija gradus IV je bila češća pri primanju GT-a. Analiza kvalitete života pokazuje da je ista bolja u bolesnica koje su primile GT u odnosu na T [32].

Taksani i antraciklini u liječenju bolesnica s metastatskim rakom dojke koje prethodno nisu primale antracikline

Klinička valjanost monoterapije s doksorubicinom i docetakselom je istraživana u studiji faze III u koju je uključeno 326 bolesnica koje prethodno nisu bile liječene antraciklinima. Docetaksel je ordiniran u trotjednim intervalima u dozi od 100 mg/m^2, dok je doksorubicin ordiniran u trotjednim intervalima u dozi od 75mg/m^2 [33]. Ukupna stopa odgovora na docetaksel je bila signifikantno veća u odnosu na doksorubicin (42% nasuprot 30%, p=0.008), dok je medijan vremena do progresije (6 nasuprot 4.8 mjeseci) i ukupnog preživljenja (15 nasuprot 14 mjeseci) bio sličan. Učestalost neutropenije je bila slična u obje grupe.

U sličnoj terapijskoj skupini uspoređen je paklitaksel (200 mg/m^2) s doksorubicinom (75mg/m^2) kao prva linija kemoterapije metastatske bolesti [34]. U vrijeme progresije bolesti, rađen je cross over na alternativni tretman. Ukupna stopa odgovora na doksorubicin je bila signifikantno veća u odnosu na paklitaksel (41% nasuprot 25%, p=0.003) kao i vrijeme do progresije (7.5 nasuprot 3.9 mjeseci, p<0.001), ali nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju (18.3 nasuprot 15.6 mjeseci). Neutropenija, febrilna neutropenija i infekcije su bile učestalije u grupi s doksorubicinom.

Sedam studija faze III je evaluiralo taksane u kombinaciji s antraciklinima nasuprot standardnim antraciklinskim protokolima u bolesnica s metastatskim rakom dojke [34,35].

Kombinacija doksorubicina (50 mg/m^2) i docetaksela (75 mg/m^2) (AD) je uspoređena s kombinacijom doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (500 mg/m^2) (AC) u prvoj liniji liječenja 429 bolesnica s metastatskim rakom dojke. Ukupna stopa odgovora (59% nasuprot 47 %, p<0.009) i medijan vremena do progresije bolesti (8.6 nasuprot 7.3 mjeseca, p=0.014) su bili statistički superiorniji s AD nego s AC, iako se medijan ukupnog preživljenja nije razlikovao između 2 grane studije (22.5 nasuprot 21.7 mjeseci) [35].

U drugoj kliničkoj studiji faze III uspoređen je docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC u dozi 75/50/500 mg/m^2) sa 5-FU, doksorubicinom i ciklofosfamidom (FAC, 500/50/500 mg/m^2) kao prva linija kemoterapije metastatske bolesti u 484 bolesnice [36]. Prethodna adjuvantna terapija je bila dopuštena i bolesnice su mogle prethodno dobiti doksorubicin do kumulativne doze od 240 mg/m^2. Dok je ukupna stopa odgovora s TAC protokolom bila signifikantno veća (55% nasuprot 44%, p=0.02) vrijeme do progresije bolesti i ukupno preživljenje je bilo slično u obje skupine. U obje grane studije su bile veoma česte hematološke nuspojave gradusa III i IV.

Između 3 studije koje su procjenivale kliničku valjanost kombinacije lijekova temeljene na paklitakselu, jedna je pokazala klinički signifikantno bolji učinak u grupi koja je dobivala paklitaksel. U toj studiji je uspoređivan doksorubicin i paklitaksel (AP) (50/220 mg/m^2) sa FAC (500/50/500 mg/m^2) kao prvolinijskom kemoterapijom u 267 bolesnica koje nisu dobivale antracikline [37].

Ukupna stopa odgovora u skupini koja je dobivala AP protokol je bila veća (64% nasuprot 41%, p=0.002), kao i medijan vremena do progresije (8.1 nasuprot 6.6 mjeseci, p=0.002) i ukupno vrijeme preživljenja (16.1 nasuprot 12. 6 mjeseci, p=0.02) u odnosu na grupu koja je dobivala FAC protokol. Kod AP protokola medijan vremena preživljenja bio je 4 mjeseca duži (16.1 nasuprot 12.6 mjeseci, p=0.02). Otprilike jednak broj bolesnica u obje grane je dobio drugu liniju kemoterapije (44% FAC i 48%AC). Učestalost febrilne neutropenije bila niska u obje grane. Kvaliteta života bila je slična u obje grane [35].

Kapecitabin u liječenju metastatskog raka dojke

U pacijentica koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti primale taksane i antracikline, u drugoj liniji liječenja metastatske bolesti se preporučuje kapecitabin. Četiri multicentrične studije su istraživale učinkovitost i toksičnost monokemoterapije kapecitabinom u bolesnica s metastatskim rakom dojke koje su prethodno liječene taksanima i antraciklinima: stopa odgovora je bila od 15-26%, medijan preživljenja 1 godinu, poželjan sigurnosni profil sa pretežno gastrointestinalnim i kožnim nuspojavama i vrlo rijetko mijelosupresijom i alopecijom (Tablica 1) [19,20,38,39].

U pivotalnu studiju su uključene 162 bolesnice s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje su progredirale na ordiniranu terapiju s paklitakselom u prvoj liniji. Štoviše, o stupnju preteriranosti tih bolesnica govori i podatak da ih je 91% liječeno antraciklinima, a 82% s 5-FU. Razina odgovora zabilježena u toj studiji je bila 20%, a dužina trajanja odgovora je bila 241 dan. Medijan vremena do progresije bolesti je bio 93 dana, a medijan preživljenja 384 dana. Obzirom na povoljan profil toksičnosti i prikazanu učinkovitost u drugoj/trećoj liniji liječenja metastatske bolesti, a na temelju rezultata navedene studije kapecitabin se etablirao kao terapija izbora u liječenju takve skupine bolesnica [40].

Tablica 1: Rezultati istraživanja liječenja kapecitabinom kod bolesnica s metastatskim rakom dojke koje su u prethodnim linijama liječenja primale taksane [40].

Autor	Prethodna kemoterapija	n	CR+PR (%)	CR+PR+SD (%)	TTP mjeseci	OS mjeseci
Blum	antraciklin, paklitaksel + 5-FU	162	20	63	3,0	11,6
Blum	antraciklin, paklitaksel, docetaksel	75	26	57	3,2	12,2
Reichard	antraciklin, P + D	136	15	62	3,3	10,4
Fumoleau	antraciklin, P + D, 5-FU	126	25	54	4,6	15,2

Klinička valjanost kapecitabina je potvrđena i u studiji u koju su uključene bolesnice starije od 55 godina s metastaskim rakom dojke i koje su u prvoj liniji liječenja bile randomizirane primiti ili kapecetabin ili CMF. Kapecitabin je pokazao veću razinu odgovora (30% nasuprot 16%, $p<0.01$), vrijeme do progresije bolesti (4.1 nasuprot 3 mjeseca, $p=0.0001$), te ukupno preživljenje (19.6 nasuprot 17.2 mjeseca, $p<0.05$). Zaključak autora je da u navedenoj skupini bolesnica kapecitabin može biti valjana zamjena CMF protokolu [41].

Na kraju, valja naglasiti i ulogu kapecitabina u prvolinijskom liječenju bolesnica s metastatskim, HER-2 negativnim rakom u kombinaciji s docetakselom (navedeno prije u tekstu) ili paklitakselom. U kombinaciji s paklitakselom je publicirano više manjih studija faze II s približno sličnim rezultatima studije O'Shaughnessy J. i suradnika [42].

U prvoj studiji kod 47 bolesnica objektivan odgovor je definiran kod 24 (51%) bolesnica; 7 (15%) s kompletnim odgovorom i 17 (36%) s parcijalnim odgovorom. Medijan trajanja odgovora je bio 12.6 mjeseci, medijan vremena do progresije bolesti 10.6 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja 29.9 mjeseci. Slični rezultati su polučeni i u studiji Blooma i suradnika [40].

Gemcitabin u liječenju metastatskog raka dojke

Gemcitabin, lijek iz skupine antimetabolita pokazao se učinkovitim u liječenju metastatskog raka dojke, bilo u monoterapiji ili kao kombinacija s drugim lijekovima.

Gemcitabin se pokazao učinkovit u liječenju bolesnica liječenih antraciklinima i/ili taksanima. Studije faze II su pokazale visoku ukupnu stopu odgovora na kombinaciju gemcitabina i docetaksela (36% - 65.5%) i kombinaciju gemcitabina i paklitaksela (40% - 68%). Dobar omjer učinkovitosti i toksičnosti ima i kombinacija gemcitabin-paklitaksel-epirubicin sa stopom odgovora od 80.4%. Važan korak naprijed u vrednovanju novijih lijekova za liječenje metastatske bolesti je i postavljena korelacija između određenih karakteristika tumora i odgovora na terapiju. Tako, preliminarni podaci ukazuju na visoku povezanost između razine izvanstanične domene HER-2 (>30 ng/ml) i ishoda liječenja. HER-2 pozitivne bolesnice imaju manju stopu odgovora na kombinaciju gemcitabina i paklitaksela od HER-2 negativnih bolesnica [43].

Vinorelbin u liječenju metastatskog raka dojke

Vinorelbin, lijek iz skupine vinca alkaloida, se pokazao učinkovitim i dobro podnošljivim u liječenju metastatskog raka dojke. Općenito bi se moglo reći da je vinorelbin važna opcija u liječenju metastatskog raka dojke nakon neuspjeha u liječenju antraciklinima i taksanima. Postoje dvojbeni podaci o djelovanju vinorelbina u bolesnica liječenih taksanima u smislu povećane učestalosti neuropatije. Vinorelbin se u randomiziranim studijama uspoređuje s kapecitabinom u bolesnica već ranije liječenih antraciklinima i taksanima iako se struka slaže da bi najbolje bilo usporediti kapecitabin s oralnim umjesto intravenskog vinorelbina.

Vinorelbin je povoljan za stariju populaciju ili za bolesnice koje žele izbjeći nastanak alopecije i apsolutni prioritet im je kvaliteta života [44].

U jednoj studiji je proučavana monokemoterapija vinorelbinom u dozi od 30 mg/m^2 tjedno. Doza se prilagođavala prema podnošljivosti terapije u pojedine bolesnice. Studija je obuhvatila 100 bolesnica s metastatskim rakom dojke koje su ranije primale barem jedan kemoterapijski protokol uključujući antracikline. Ukupna stopa odgovora iznosila je 16% (CI 95: 8%-23%); medijan trajanja odgovora na lijek je bio 5 mjeseci (3-18 mjeseci). Terapijski učinak je bio vidljiv u limfnim čvorovima (13/27), dojci (11/34), koži i mekom tkivu (13/36), plućima (3/14) i jetri (2/25), ali ne i u koštanim presadnicama. Toksičnost se ogledala u razvoju neutropenije gradus III u 51% bolesnica i anemije gradus III u 9%. Srednja vrijednost primjenjene doze je bila 19.7 mg/m^2 te se za bolesnice pretretirane kemoterapijom preporučuje vinorelbin u dozi od 20 mg/m^2 tjedno [44].

U GEICAM studiji koja je obuhvatila 252 bolesnice s metastatskim rakom dojke koje su ranije primale antracikline i taksane uspoređena je monoterapija vinorelbinom (30 mg/m^2 1. i 8. dan) s kombinacijom vinorelbina i gemcitabina (30/1200 mg/m^2 1. i 8. dan) svaka 3 tjedna. Skupina koja je primala kombinaciju imala je 1.9 mjeseci duže vrijeme bez progresije bolesti (HR:1.04, p=0.0028). Međutim, nije bilo razlike u ukupnom preživljenju (HR:1.04, p=0.8046) [45].

Epotilon u liječenju metastatskog raka dojke

Epotilon pripada u noviju klasu lijekova koji djeluju na mikrotubule. Ima sličan mehanizam djelovanja kao taksani, ali pokazuje značajnije antiproliferativno djelovanje u različitim linijama tumorskih stanica, osobito u taksan-rezistentnim stanicama raka dojke.

U dvije velike studije faze III je uspoređivana kombinacija iksabepilona i kapecitabina sa monoterapijom kapecitabinom. Studije su obuhvatile oko 2000 bolesnica. Rezultati obje studije su nedvojbeno pokazali da je vrijeme bez progresije bolesti duže u skupini koja je primala kombinaciju lijekova (5.8 nasuprot 4.2 mjeseca, p=0.0003 i 6.2 nasuprot 4.4 mjeseca, p=0.005). Nadalje, rezultati obje studije su pokazali da kombinacija kapecitabina i iksabepilona donosi statistički značajno poboljšanje vremena bez progresije u analiziranoj podskupini bolesnica s trostruko negativnim tumorima, (4.1 nasuprot 2.1 mjesec, HR:0.68 i 4.2 nasuprot 1.8 mjesec, HR:0.64) [46].

3. CILJANO BIOLOŠKO LIJEČENJE

Ciljana, biološka terapija pruža nove mogućnosti liječenja metastatskog raka dojke. U posljednja 2 desetljeća istražuju se novi agensi koji djeluju na specifične proteine odgovorne za povećani tumorski rast i proliferaciju. HER-2 receptor je jedan od tih proteina koji spada u obitelj epidermalnih čimbenika rasta (EGFR). Pojačana ekspresija HER-2 receptora na tumorskim stanicama je povezana s klinički agresivnijom bolešću i kraćim vremenom preživljenja [47] Približno 25% bolesnica s rakom dojke ima tumor s prekomjerno izraženim HER-2/neu (IHC 3+ ili FISH pozitivnih) [48].

Za sada su tržišno dostupna dva lijeka koja ciljaju HER-2: trastuzumab i lapatinib. Trastuzumab je humanizirano monoklonalno protutijelo koje djeluje na ekstracelularnu domenu HER-2 receptora [49]. Lapatinib je mala molekula, peroralni tirozin – kinazni inhibitor HER-2 i receptora epidermalnog čimbenika rasta 1 (erbB1 i erbB2/HER-2 receptora) [50-52].

Lijekovi koji ciljaju proteine uključene u tumorsku angiogenezu kao što su vaskularni epitelni čimbenik rasta (VEGF), VEGFR i drugi receptori na tumorskim i endotelnim stanicama pokazuju se kao važni agensi u liječenju metastatskog raka.

Bevacizumab, humanizirano monoklonalno protutijelo koje neutralizira VEGF, je najispitivaniji antiangiogenetski agens u liječenju raka dojke.

Brojni drugi agensi – druge male molekule, tirozin kinazni inhibitori (oralni VEGF TKI – sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib; EGFR TKI – gefitinib, erlotinib); mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori (temsirolimus, everolimus); drugi poliinhibitori erbB obitelji receptora (monoklonalno protutijelo pertuzumab); anti-EGFR monoklonalna protutijela (cetuksimab, panitumumab), istražuju se u kliničkim studijama faze II i III [50].

Trastuzumab

Trastuzumab se danas primjenjuje u svih bolesnica s rakom dojke koje imaju prekomjernu izraženost HER-2 receptora. U kombinaciji s taksanima, trastuzumab je standardna prva linija liječenja HER-2 pozitivnog metastatskog raka dojke. Sve je više dokaza u prilog uporabe trastuzumaba i nakon progresije bolesti kao i za ponovno liječenje nakon (neo)adjuvantnog relapsa [54,55]. Uporaba trastuzumaba u liječenju metastatske bolesti promijenila je HER-2 pozitivan status od pokazatelja loše prognoze u jedan od pokazatelja boljeg ukupnog ishoda.

Trastuzumab se pokazao kao učinkoviti monoterapijski agens u liječenju metastatskog raka dojke s prekomjernom izraženošću HER-2/neu (IHC 3+ ili FISH pozitivnih) sa stopom odgovora od 12% do 26% [56-58].

Trastuzumab u kombinaciji s taksanima

Pivotalne randomizirane studije (HO648g i M77001) pokazale su da trastuzumab u kombinaciji s taksanima ima veću učinkovitost od monoterapije taksanima.

U pivotalnoj prospektivnoj studiji faze III (HO648g) pokazano je da trastuzumab povećava kliničku korist prve linije kemoterapije metastatskog raka dojke s prekomjernom izraženošću HER-2. 469 bolesnica s metastatskim rakom dojke je randomizirano primati samo kemoterapiju (kombinacija doksorubicin i ciklofosfamid ili samo paklitaksel) ili istu kemoterapiju u kombinaciji s trastuzumabom. Bolesnice liječene kemoterapijom u kombinaciji s trastuzumabom imale su bolje ukupno preživljenje u usporedbi s bolesnicama koje su primale samo kemoterapiju (25.1 nasuprot 20.3 mjeseca, p=0.046) i značajno veću stopu odgovora (50% nasuprot 32%, p<0.001). Klinička korist kombiniranog liječenja u odnosu na monoterapiju paklitakselom postignuta je s minimalnim porastom u toksičnom profilu. Kombinacija antraciklina (doksorubicin) s trastuzumabom u pivotalnoj studiji se pokazala učinkovitom ali i značajno kardiotoksičnom [59].

U drugoj randomiziranoj studiji (M77001, faza II), docetaksel s ili bez trastuzumaba, također je pokazano dulje ukupno preživljenje pri kombiniranom liječenju (medijan preživljenja, 31.2 nasuprot 22.7 mjeseci, p=0.0325) [60].

Trastuzumab u kombinaciji s taksanima i karboplatinom

Jedna velika studija faze III (US Oncology) pokazala je značajno veću stopu odgovora dodavanjem karboplatina paklitakselu plus trastuzumabu u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke (57% nasuprot 36%, p=0.03), te dulje vrijeme do progresije bolesti (13.8 nasuprot 7.6 mjeseci, p=0.005) [61]. Druga velika studija faze III (BCIRG 007) nije pokazala korist dodavanja karboplatina docetakselu plus trastuzumabu (stopa odgovora 73% u obje grane; vrijeme do progresije bolesti 11.1 nasuprot 10.4 mjeseci, p=0.57) [62].

Trastuzumab u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima

U studijama faze II, kombinacija trastuzumaba, s paklitakselom, docetakselom, cisplatinom, karboplatinom, vinorelbinom, kapecitabinom i gemcitabinom, ordinirana od prve do pete linije liječenja metastatskog raka dojke s HER2/neu overekspresijom, pokazala je objektivnu stopu odgovora između 24% i 81% [63-72].

Izbor kombinacije lijekova ovisi o prethodnom liječenju i profilu nuspojava. U bolesnica koje postignu optimalan klinički odgovor na trastuzumabu temeljenom liječenju može se eventualno nastaviti liječenje trastuzumabom bez usporedne kemoterapije, iako klinička korist navedene prakse nije poznata [2].

Trastuzumab u kombinaciji s antraciklinima

U pivotalnoj studiji (HO648g) dodavanje trastuzumaba antraciklinima (uglavnom doksorubicinu) i ciklofosfamidu pokazalo se vrlo učinkovitim unatoč visokoj stopi kardiotoksičnosti [59]. Stoga se nadalje ispituje kardijalna sigurnost trastuzumaba u kombinaciji s manje kardiotoksičnim antraciklinima (epirubicin ili liposomalni doksorubicin) [73].

Trastuzumab u kombinaciji s hormonskom terapijom

Otvorena, multicentrična, studija faze III (TAnDEM) uspoređivala je aromatazni inhibitor anastrozol sam ili u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji liječenja 209 bolesnica s metastatskim rakom dojke koje su bile pozitivnih hormonskih i HER-2 receptora. Primarni cilj studije – preživljenje bez progresije bilo je značajno dulje u skupini bolesnica koje su primale kombinaciju trastuzumaba i anastrozola (4.8 nasuprot 2.4 mjeseca, p=0.0016). Ukupna stopa odgovora je bila značajno veća (20.3% nasuprot 6.8%, p=0.018). Ukupno preživljenje nije značajno dulje (28.5 nasuprot 23.9 mjeseci, p=0.325) [74,75].

Dodatna *post hoc* analiza pokazala je značajno produženje ukupnog preživljenja u skupini bolesnica koje su primale trastuzumab i anastrozol u usporedbi s onima koje su primale samo anastrozol i nisu prešle na trastuzumab nakon progresije bolesti (28.5 nasuprot 17.2 mjeseci, p=0.0479). Značajno produženje ukupnog preživljenja uočeno je i u skupini bolesnica koje su primale samo anastrozol, a nakon progresije bolesti i trastuzumab, u usporedbi sa skupinom bolesnica koje su primale samo anastrozol (25.1 nasuprot 17.2 mjeseci, p=0.04) [76].

Trastuzumab nakon progresije bolesti

Prva randomizirana studija faze III koja istražuje nastavak liječenja trastuzumabom nakon progresije u prvoj liniji (MO17038, GBG – 26) uključila je 156 bolesnica s HER-2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, koje su randomizirane primati ili samo kapecitabin ili u kombinaciji s trastuzumabom, pokazala je da nastavak liječenja trastuzumabom nakon progresije poboljšava učinkovitost kapecitabina u

drugoj liniji liječenja: stopa odgovora (48.0% nasuprot 27.0%, p=0.01), stopa kliničke koristi (75.3% nasuprot 54%, p=0.007), vrijeme do progresije (8.2 nasuprot 5.6 mjeseci; HR:0.69, p=0.034), preživljenje bez progresije (8.2 nasuprot 5.6 mjeseci, p=0.026), ukupno preživljenje (25.5 nasuprot 20.4 mjeseci; HR:0.76, p = 0.26), bez povećanja toksičnosti [54].

Doziranje i terapijski protokoli

Trastuzumab se primjenjuje u tjednim i trotjednim intervalima. Inicijalne kliničke studije su koristile početnu dozu od 4 mg/kg praćenu s 2 mg/kg tjedno do progresije bolesti. Studije faze II su pokazale sigurnost i učinkovitost trotjednog režima (8 mg/kg početno, praćeno s 6 mg/kg svakih 21 dan) ili u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom [77,78]. Nema podataka iz kontroliranih kliničkih studija koji bi pokazali da li su navedena dva režima jednako učinkovita.

Praćenje srčane funkcije

Liječenje samo trastuzumabom ili u kombinaciji s kemoterapijom može potencijalno povećati rizik kongestivnog zatajenja srca [79]. Rizik raste s dobi bolesnice i s usporednim liječenjem trastuzumabom i antraciklinima. Ako se ne radi o studijskim protokolima, bolesnice ne bi trebale primati istovremeno trastuzumab i antracikline. Preporučuje se redovito pratiti eventualnu pojavu simptoma i znakova kardiotoksičnosti te uraditi početno mjerenje srčane funkcije (ejekcijske frakcije lijeve klijetke - LVEF) prije početka liječenja trastuzumabom i nastaviti kardiološko praćenje za vrijeme liječenja. Optimalna strategija praćenja nije poznata. Bolesnicama s početnom LVEF ispod donje granice normale se ne preporuča liječenje trastuzumabom. Također je potrebno prekinuti liječenje trastuzumabom ukoliko za vrijeme liječenje vrijednost LVEF padne ispod donje granice normale, ali se može ponovo uvesti ako se vrijednosti vrate u granice normalnih vrijednosti u asimptomatskih bolesnica [2,80].

Presadnice u središnji živčani sustav

Bolesnice s HER-2 pozitivnim rakom dojke imaju značajno veći rizik nastanka moždanih presadnica.[81] Mozak je često prvo sijelo povrata bolesti u žena koje su adjuvantno liječene trastuzumabom [82].

U tijeku su randomizirane studije koje uspoređuju trastuzumab i lapatinib u kombinaciji s taksanima i koje će pokazati da li lapatinib smanjuje incidenciju presadnica u mozgu zadržavajući sličnu razinu protutumorske aktivnosti u središnjem živčanom sustavu kao izvan njega [82].

Lapatinib

Lapatinib je pokazao učinkovitost u kombinaciji s kapecitabinom u bolesnica s HER-2 pozitivnim metastatskim rakom dojke koji je progredirao nakon liječenja

trastuzumabom. Ne-slijepa randomizirana studija (EGF100151) je uspoređivala kombinaciju kapecitabina i lapatiniba u 324 bolesnice s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću koja je progredirala nakon liječenja antraciklinima, taksanima i trastuzumabom. Bolesnice su primale ili kombiniranu terapiju (lapatinib 1250 mg dnevno kontinuirano plus kapecitabin 2000 mg/m^2 od 1. do 14. dana u 21-dnevnom ciklusu) ili monoterapiju (kapecitabin 2500 mg/m^2 od 1. do 14 dana u 21-dnevnom ciklusu). Na prvoj interim analizi studije, pokazala se značajna razlika u korist kombinacijske grane obzirom na primarni cilj studije - vrijeme do progresije (8.4 nasuprot 4.4 mjeseca; HR:0.49; CI, 0.34 - 0.71; p<0.001). Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju (HR:0.92; 95 % CI, 0.58-1.46; p=0.72). Bolesnice na kombiniranoj terapiji imale su učestalije proljev, osip i dispepsiju [83].

Rezultati studije faze III (EGF104900) u kojoj je 296 bolesnica s prethodno pretretiranim metastatskim rakom dojke i progresijom bolesti na liječenje trastuzumabom randomizirano u skupinu koja prima monoterapiju lapatinibom (1500 mg dnevno) ili trastuzumabom (2 mg/kg tjedno nakon početne doze od 4 mg/kg) u kombinaciji s lapatinibom (1000 mg dnevno) pokazuju poboljšanje vremena bez progresije bolesti s 8.4 na 12 tjedana (HR: 0.77; 95 % CI, 0.6, 1.0; p=0.029) u skupini liječenoj s kombinacijom. Nije bilo značajnih promjena u profilu nuspojava. Ovo je najveća studija u kojoj se istražuje istodobna primjena dva ciljana lijeka u HER2 pozitivnom metastatskom raku dojke i prva studija faze III koja je pokazala sinergističko djelovanje lapatiniba i trastuzmaba [84].

Bevacizumab

U početnoj randomiziranoj studiji faze III, uključene su 462 bolesnice s metastatskim rakom dojke koje su prethodno liječene kemoterapijom temeljenoj na antraciklinima i taksanima. Bolesnice su primale kapecitabin (2500 mg/m^2/d) dvaput dnevno od 1. do 14. dana svakih 3 tjedna, sam ili u kombinaciji s bevacizumabom (15 mg/kg) 1. dan. Dodatak bevacizumaba kapecitabinu nije rezultirao produljenjem vremena do progresije tumora (4.86 nasuprot 4.17 mjeseci, HR:0.98) ili ukupnog preživljenja (15.1 nasuprot 14.5 mjeseci), ali se značajno popravila stopa odgovora (19.8% nasuprot 9.1%; p=0.001). Nije bilo značajnih razlika u učestalosti proljeva, hand – foot sindroma, tromboembolijskih događaja ili ozbiljnih krvarenja između dvije skupine. Od drugih nuspojava gradusa III i IV, samo je hipertenzija koja zahtijeva liječenje bila učestalija u skupini bolesnica koje su primale bevacizumab (17.9% nasuprot 0.5%) [85].

U ECOG E2100, randomiziranoj studiji faze III s paklitakselom s ili bez dodatka bevacizumaba u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke, bevacizumab je doveo do značajnog povećanja stope odgovora i vremena do progresije. Uključene su 722 bolesnice, podijeljene u skupinu koja je primala samo paklitaksel u dozi od 90 mg/m^2 – 1., 8. i 15. dan, svaka 4 tjedna, ili u monoterapiji ili u kombinaciji s 10 mg/kg beva-

cizumaba – 1. i 15. dan. Paklitaksel i bevacizumab značajno su produžili vrijeme do progresije bolesti (medijan, 11.8 nasuprot 5.9 mjeseci; HR:0.60; p<0.001), i povećali objektivnu stopu odgovora (36.9% nasuprot 21.2%, p<0.001). Ukupno preživljenje bilo je slično u obje skupine (medijan, 26.7 nasuprot 25.2 mjeseca; HR:0.88; p=0.16). Hipertenzija gradusa III i IV (14.8% nasuprot 0.0%, p<0.001), proteinurija (3.6% nasuprot 0.0%, p<0.001), glavobolja (2.2% nasuprot 0.0%, p=0.008), cerebrovaskularna ishemija (1.9% nasuprot 0.0%, p=0.02) [86].

4. BISFOSFONATI U LIJEČENJU METASTATSKOG RAKA DOJKE

Današnje smjernice su da bolesnice oboljele od raka dojke s koštanim presadnicama trebaju dobivati bisfosfonate (primjerice pamidronat ili zoledroničnu kiselinu) u kombinaciji sa 1200-1500 mg kalcija i 400-800 IU vitamina D dnevno. U kontekstu životno ugrožavajućih visceralnih presadnica, liječenje bisfosfonatima nije nužno, osobito ako je bolest kosti asimptomatska. Liječenje je indicirano ako je očekivano preživljenje dulje od 3 mjeseca i razina serumskog kreatinina unutar referentnih vrijednosti [1-3]. Ne treba prekinuti liječenje bisfosfonatima kad se pojavi neželjeni događaj povezan s koštanim promjenama niti progresija bolesti u kostima.

Općenito bisfosfonati reduciraju neželjeni događaj povezan s koštanim promjenama za 25-40%.

Prije započimanja liječenja bisfosfonatima i u tijeku terapije istima potrebno je potvrditi metastatsku bolest u kostima pomoću RTG-a ili MR-a/CT-a te odrediti razine serumskog kalcija, kreatinina, fosfora i magnezija [1].

U posljednje vrijeme se istražuje NTX, fragment kolagena tip 1 koji se izlučuje urinom kao potencijalni marker koštane resorpcije.

Conte i suradnici su u studiji faze III randomizirali 295 bolesnica koje su primale samo kemoterapiju (FAC; FEC ili CMF) ili kemoterapiju sa 45 mg pamidronata iv svaka 3 tjedna. Smanjenje koštane boli je bilo značajno manje u grupi koja je primala i pamidronat (44% nasuprot 30%, p=0.025) kao i manje fraktura dugih kostiju. Pamidronat nije imao utjecaj na ukupno preživljenje [87].

Slični rezultati objavljeni su i u Skandinavskoj studiji koja obuhvaća 401 bolesnicu s metastatskim rakom dojke koje su dobivale 60 mg pamidronata iv svaka 4 tjedna ili placebo. Vrijeme do pojave komplikacija vezanih za koštane presadnice je bilo dulje i broj istih je bio značajnije manji u grupi koja je primala pamidronat. Nije bilo razlike u pojavnosti patoloških fraktura ili potrebe za radioterapijom [88].

Dvije dvostruko slijepe, placebom kontrolirane studije u kojima su bolesnice uz kemoterapiju ili hormonsku terapiju dobivale 90 mg pamidronata intravenski svaka 3 ili 4 tjedna su etablirale uporabu bisfosfonata kao standard u liječenju raka dojke.

Cilj je bio ustanoviti utjecaj pamidronata na patološke frakture dugih kostiju i kralježaka, učestalost korištenja radioterapije za smanjenje boli, učestalost kirurgije

kostiju i na malignu hiperkalcijemiju. Učinak tretmana se mjerio vremenom do pojave prvog neželjenog događaja vezanog za koštane presadnice.

U studiji s kemoterapijom 382 bolesnice su primale kemoterapiju i mjesečno pamidronat ili placebo. Gore navedeni događaji vezani za koštane presadnice su se počeli javljati nakon 7 mjeseci u grupi koja je dobivala samo kemoterapiju, a u grupi koja je primala i pamidronat nakon 14 mjeseci ($p< 0.01$). Stopa skeletnog morbiditeta je bila signifikantno manja i u 24. mjesecu je iznosila 2.5 kod primjene pamidronata naspram 3.6 kod skupine koja je primala placebo ($p<0.001$). Stupanj boli, količina korištenih analgetika, ECOG status i kvaliteta života su signifikantno povoljniji u grupi koja je primala pamidronat [89].

U drugoj studiji koja je obuhvatila 374 bolesnice koje zbog metastatskog raka dojke primaju hormonsku terapiju u kombinaciji s pamidronatom ili placebom, kao i u kemoterapijskoj studiji, pamidronat je reducirao stopu skeletnog morbiditeta. Vrijeme do pojave neželjenih događaja vezanih za koštane presadnice je iznosilo 6 mjeseci za placebo grupu i 10 mjeseci za grupu koja je primala pamidronat. Povoljan učinak pamidronata se očitovao nešto sporije nego u kemoterapijskoj studiji i opet se održao 24 mjeseca kada je broj neželjenih događaja vezan za kosti bio 2.4 u grupi koja je primala pamidronat u usporedbi s 3.8 u grupi koja je primala placebo. Učinak na bol i količinu upotrebljenih analgetka još je jasniji i veći u odnosu na studiju s kemoterapijom. Opet, nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju unutar obje grupe [90].

Zoledronična kiselina je najpotentniji bisfosfonat [1,2]. velikoj internacionalnoj, multicentričnoj studiji faze III, koja je nedavno završila uspoređuju se pamidronat i zoledronična kiselina u bolesnica s metastatskim rakom dojke.

1130 bolesnica s uznapredovalim rakom dojke i dokazanom barem jednom koštanom presadnicom randomizirano je u grupu koja prima 4 mg ili 8 mg zoledronične kiseline ili 90 mg pamidronata iv. svaka 3-4 tjedna. Zoledronična kiselina u dozi od 4 mg je bila učinkovitija u redukciji rizika pojave neželjenih događaja vezanih za koštane presadnice (20%, HR:0.799, $p=0.025$). Nije bilo signifikantne razlike među bisfosfonatima u smislu skale boli, uporabe analgetika niti ECOG statusa. Tijekom trajanja cijele studije NTX marker za resorpciju kosti koji se luči urinom bio je značajno nižih vrijednosti u grupi koja je dobivala zoledronat u odnosu na grupu koja je dobivala pamidronat (64% nasuprot 57%). Najčešći neželjeni događaji su bili bol u kostima, mučnina, vrućica i umor koji su se pojavljivali sličnom učestalošću unutar svih grupa [91].

Intravenska primjena ibandronata u uznapredovalom raku dojke u dozi od 6 mg iv svaka 4 tjedna pokazala je u placebo kontroliranoj studiji faze III signifikantno nižu stopu neželjenih događaja u svezi s koštanim presadnicama. Jasno je pokazan i pozitivan utjecaj na kontrolu boli i kvalitetu života [92].

5. LOKALNA TERAPIJA

U trenutku pojave metastatske bolesti većina bolesnica imati će simptome povezane s jednim ili više metastatskih sijela. U takvim okolnostima indicirana je lokalna terapija: kirurško liječenje i/ili radioterapija. Metastatski rak dojke je kronična bolest koja često traje godinama stoga je lokalno liječenje u kombinaciji sa sistemskim liječenjem neophodno [93].

Koštane presadnice

Više od 80% žena koje umru od raka dojke imaju koštane presadnice. Najčešće su zahvaćeni kralješnica, zdjelica i proksimalni dijelovi femura. Koštane presadnice mogu dovesti do bolova, patoloških prijeloma, hiperkalcemije i kompresije leđne moždine.

Terapijske opcije uključuju kirurško liječenje prijeloma, palijativnu radioterapiju, te terapiju bifosfonatima. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo znatno smanjenje boli u 50-80% bolesnika nakon radioterapije. U tim studijama je rađena i komparacija kraćih radioterapijskih protokola s dužim te je zaključak da jednokratno zračenje s 8 Gy daje slične rezultate kao i zračenje s više frakcija [94,95].

Presadnice u CNS-u

Manifestacije sa strane CNS-a postaju sve češća pojava s produljenjem života bolesnica s metastatskim rakom dojke. Najčešće CNS presadnice su intrakranijalne presadnice [93].

U trećini slučajeva radi se o solitarnim presadnicama. U dijagnosticiranju moždanih presadnica važnu ulogu ima MRI [96].

Epiduralne presadnice najčešće nastaju iz presadnica u kralješnici. Sistemska terapija ima mali učinak na intrakranijalne, leptomeningealne i presadnice u leđnoj moždini.

Srednje preživljenje kod moždanih presadnica je 3-6 mjeseci. Manje od 10 % bolesnica doživi godinu dana. U palijativnom liječenju intrakranijalnih presadnica uz koje postoje još i druge presadnice, radioterapija ima prednost u odnosu na kirurško liječenje. Radioterapija se provodi na područje cijelog mozga, prema različitim radioterapijskim protokolima: protokoli s manje frakcija npr. 20 Gy u 4-5 frakcija ili15 Gy u 2 frakcije imaju sličan učinak kao i protokoli s više frakcija npr. 40 Gy u 20 frakcija.

Kirurško liječenje ima važnu ulogu kod solitarnih moždanih presadnica bez prisustva drugih, udaljenih presadnica. Nakon kirurškog liječenja provodi se radioterapija.[93] Mikrokirurška resekcija presadnice plus radioterapija imaju bolji učinak u lokalnoj kontroli bolesti u odnosu na radioterapiju kao jedinu metodu liječenja [96].

Stereotaksijska radiokirurgija je metoda kojom se jednokratno aplicira visoka doza zračenja 15-30 Gy na vrlo precizno određen ciljni volumen. Ova metoda se

koristi u liječenju 1-3 lezije pojedinačnog promjera do 3,5 cm [96]. Lokalna kontrola se postiže u 60-90% slučajeva, a srednje preživljenje iznosi 6-12 mjeseci, te je ova metoda učinkovitija od konvencionalne radioterapije na područje cijelog mozga [96].

Kompresija leđne moždine zahtijeva hitno liječenje. Opcije liječenja su dekompresivna laminektomija s ili bez radioterapije [93]. Jedna randomizirana studija je pokazala da bolji učinak u smislu poboljšanja hoda ima direktna radikalna dekompresivna kirurgija s radioterapijom nego sama radioterapija [97].

Visceralne presadnice

Lokalna terapija se provodi ukoliko dođe do bronhalne opstrukcije, opstrukcije žučnih kanala te infiltracije crijeva ili uretera, a sastoji se od različitih endoskopskih i kirurških metoda kojima se promptno rješava opstrukcija [93].

Maligni izljev

Najčešće nastaje pleuralni izljev koji se liječi perkutanom torakocentezom i evakuacijom izljeva zajedno sa sistemskom terapijom. U rezistentnim slučajevima radi se torakotomija i sklerozacija. Instilacija talka koja izaziva intenzivni pleuritis daje superiorne rezultate u komparaciji s lokalnom kemoterapijom [93].

Perikardni izljev može uzrokovati tamponadu srca te zahtijeva hitnu perkutanu drenažu.

Da bi se izbjegla ponovno stvaranje izljeva koriste se kirurške metode poput postavljanja perikardijalnog prozora ili otvora [93]. Ascites može nastati zbog peritonealnih presadnica ili uznapredovalih jetrenih presadnica, a u svrhu olakšanja tegoba koje uzrokuje koristi se abdominalna punkcija i drenaža [93].

Zaključak

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest žena u zapadnom svijetu i drugi najčešći uzrok smrti među zloćudnim bolestima. Osnovni ciljevi u liječenju metastatskog raka dojke su: što bolja kvaliteta života, što je moguće duže preživljenje te prevencija i palijacija simptoma tumora.

Odluka o optimalnom trenutku započimanja terapije i dužini trajanja, te vrsti terapije treba se donijeti individualno za svaku bolesnicu posebno.

Literatura

[1] www.nccn.com : Practice guidelines in Oncology - v.1.2009. Breast cancer

[2] Beslija S, Bonneterre J, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann of Oncol 2007; 18: 215-225.

[3] www.nci.com: Metastatic breast cancer.

[4] Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postme-

nopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3758-3767.

[5] Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JFR et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group. Efficacy and tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748-57.

[6] Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM et al. Anastrozole ('Arimidex') is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer: results of two randomized trials designed for combined analysis. Cancer 2001; 92: 2248-2258.

[7] Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003; 39: 1684-9.

[8] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2596-2606.

[9] Paridaens R, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group.J Clin Oncol 2008; 26: 4883-90.

[10] Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP et al. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1285-91.

[11] Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1605-1613.

[12] Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The exemestane Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 1399-1411.

[13] Buzdar A, Jonat W, Howell A et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer 1998; 83: 1142-1152.

[14] Rose S, Vitoraya O, Pluzanska A et al. An open randomized trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer 2003; 39: 2318-2327.

[15] Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008; 26: 1664-70.

[16] Howell A, Robertson JFR, Quaresma AJ et al. Fulvestrant formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20: 3396-3403.

[17] Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19: 34.

[18] Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005; 89 (1):9-15.

[19] Blum JL, Jones SE, Buzdar A. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated MBC: updated results and analysis of dose modification. Eur J Cancer 2001; 37: 190.

[20] Reichardt P, Von Minckwitz G, Luck HJ et al. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trail. Eur J Cancer 2001; 37 (6): S191a.

[21] Miles D, von Minckwitz G, Seidman AD. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. The Oncologist 2002; 7 (6): 13-16.

[22] Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21: 588-592.

[23] Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer 2004; 101: 704-712.

[24] Alba E, Martin M, Ramos M et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. J Clin Oncol 2004; 22: 2587-2593.

[25] Figgitt DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. Drugs 2000; 59: 621-651.

[26] Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1413-1424.

[27] Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999; 35: 1194-1201.

[28] Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 2004; 5: 273-278.

[29] Jones S, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5542-5551.

[30] Seidman AD, Berry D, Cirrincone C et al. CALBG9840: Phase III of weekly paclitaxel via 1 hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for Her2 positive MBCand randomized fot T in Her 2 normal MBC. J Clin Oncol 2004; 22: 512.

[31] Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Superior efficacy of albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with metastatic breast cancer: results of a phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23: 937.

[32] Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. J Clin Oncol 2004; 22: 5.

[33] Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 8: 2341-2354.

[34] Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. J Clin Oncol 2000; 18: 724-733.

[35] Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. J Clin Oncol 2001; 19: 1707-1715.

[36] Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2002; 20: 3114-3121.

[37] Mackey JR, Paterson A, Dirix LY et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T) doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 35a.

[38] Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 485-493.

[39] Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 2001; 92: 1759-1768.

[40. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol1999; Vol 17, 2: 485.

[41] O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2001; 12: 1247-1254.

[42] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pre-treated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823.

[43] Moinpour C, Wu J, Donaldson G et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): quality of life (QoL) and pain palliation results from the global phase III study. J Clin Oncol 2004; 2222: 621.

[44] Degardin M, Bonneterre J, Hecquet B et al. Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. Annals of Oncology 1994; 5: 423-426.

[45] Martin M, Ruiz A, Munoz M et al. Gemcitabine plus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with antracyclines and taxanes, final results of Spanish breast Cancer Group (GEICAM). Lancet Oncol 2007; 8: 219-25.

[46] McGettigan S. Ixabepilone: an Epothilone for the treatment of Metastatic Breast Cancer the Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Science 2000; 5453: 640-648.

[47] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relaps and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-182.

[48] Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 1998; 52: 65-77.

[49] Pegram MD, Konecny GE, O' Callaghan C et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatement of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 739-749.

[50] Spector NL, Xia W, Burris H, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2005; 23: 2502–2512.

[51] Burris HAI, Hurwitz HI, Dees EC et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. J Clin Oncol 2005; 23: 5305-5313.

[52] Burris HA. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. The Oncologist 2004; 9 (3):10-15.

[53] Petrelli F, Cabiddu M, Cazzaniga E et al. Targeted therapies for the treatment of Breast Cancer in the post-trastuzumab era. The Oncologist 2008, Vol. 13, No. 4, 373-381.

[54] von Minckwitz G et al. Poster presented at SABCS 2007, Abstract 4056.

[55] Bell R, Feng-Yi F, Barrios C, et al. Trastuzumab re-treatment in patients who relapse following adjuvant trastuzumab therapy: Preliminary efficacy data from RHEA trial, ASCO Breast Cancer Symposium 2007, Abstract 245.

[56] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999; 17: 2639-2648.

[57] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 719-726.

[58] Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 737-44.

[59] 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: 783-792.

[60] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-4274.

[61] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92.

[62] Forbes JF, Kennedy J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006 ASCO Meeting Proc Part I 2006; 24: LBA516.

[63] Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 2003; 21: 2889–2895.

[64] Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. Oncologist 2002; 7: 410–417.

[65] O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2004; 5: 142-147.

[66] Sledge GW, Jr. Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. Oncology (Williston Park) 2003; 17: 33-35.

[67] Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor enhanced chemosensitivity. Semin Oncol 1999; 26: 89-95.

[68] Burris H, 3rd, Yardley D, Jones S et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 1621-1629.

[69] Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol 2003; 21: 3965-3971.

[70] Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. J Clin Oncol; 25: published ahead of print on June 18, 2007.

[71] Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 2722-2730.

[72] Wardley A et al. Breast Cancer Res Treat 2007; 106 (1): 533.

[73] Jackisch C. HER-2-Positive metastatic breast cancer: Optimizing trastuzumab-based therapy, The Oncologist 2006; 11 (1): 34–41.

[74] Kaufman B, Mackey J, Clemens M, et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone dependent metastatic breast cancer. Ann Oncol 2006; 9: 17.

[75] Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzmab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100: 5-6.

[76] Clemens M, Kaufman B, Mackey J et al. Trastuzumab [Herceptin®].plus anastrozole may prolong overall survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: results of post analysis from the TAnDEM study [poster]. ASCO Breast Cancer Symposium; 2007 Sept 7-8; San Francisco (CA)

[77] Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol 2003; 21: 3965-3971.

[78] Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ et al. Phase II study of efficacy,safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol 2005; 23: 2162-2171.

[79] Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002; 20: 215-21.

[80] Awada A, Piccart-Gebhart MJ. Management of HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. EJC 2008; 6: 2-9.

[81] Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5658-5663.

[82] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team, Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659-1672.

[83] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355 (26): 2733-2743.

[84] O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2008; 26 (May 20 suppl; abstr 1015).

[85] Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 792-799.

[86] Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Group (E2100). Breast Cancer Res Treat 2005; 94: 6.

[87] Conte PF, Mauriac L, Calabresi F et al. Delay in progression of bone metastases treated with intravenous pamidronate: Results from a multicentre randomised controlled trial. J Clin Oncol 1996; 14: 2552-2559.

[88] Hultborn R, Ryden S, Gunderson S, Holmberg E, Wallgren UB. Efficacy of pamidronate on skeletal complications from breast cancer metastases. A randomised prospective double blind placebo controlled trial. Acta Oncol 1996; 35 (5): 73-74.

[89] Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lyric bone metastases. N Engl J Med 1996; 35: 1785-1791.

[90] Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advance breast cancer and lyric bone lesions: A randomised, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 1999; 19: 846-854.

[91] Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman LE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer 2001; 91: 1191-1200.

[92] Body JJ, Lichinitser MR, Diel I et al. Double-blind placebo controlled trial of ibandronate in breast cancer metastatic to bone. In: Proc ASCO 1999; 18: 575.

[93] Overgaard M, Christiansen P. The role of local management in locally recurrent and metastatic breast cancer.

[94] Aaron AD, Berg CD. Local treatment of bone metastases. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds.) Disease of the Breast. Pfiladelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins; 2000: 931-944.

[95] Nielsen OS. Present status of palliative radiotherapy. Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 7):279-288.

[96] Tonn JC. Single brain metastasis – What is the role of microsurgery in times of radiosurgery? EJC 2007; 5: 69-71.

[97] Regine WF, Payne R, Saris SR et al. A randomized trial of direct decompressive surgical resction in the treatment of spinal cord compression caused by metastases. Proc ASCO 2003. J Clin Oncol 2003; 22:1.

HORMONALNO LIJEČENJE RAKA DOJKE

UDK 618.19-006-085.357
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibanj 2009.

ADJUVANTNO HORMONALNO LIJEČENJE RAKA DOJKE 2009 – DOSTIGNUĆA I PERSPEKTIVE

Damir Vrbanec

Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak

Hormonska terapija raka dojke zauzima važno mjesto u liječenju hormonski ovisnog raka dojke. Posljednjih nekoliko godina došlo je do velikog pomaka u hormonskom liječenju raka dojke, prvenstveno u adjuvantnom liječenju uvođenjem inhibitora aromataze. Treća generacija inhibitora aromataze letrozol, anastrazol i eksemestan predstavljaju alternativnu ili dodatnu terapiju u odnosu na tamoksifen. U usporedbi s tamoksifenom sva tri inhibitora aromataze značajno smanjuju rizik recidiva ako se primjenjuju kao početna adjuvantna terapija. Anastrazol i eksemestan također značajno smanjuju rizik relapsa ako se terapija počne 2 do 3 godine nakon prethodne terapije tamoksifenom, a slični učinak ima i produžena adjuvantna terapija letrozolom nakon prethodne terapije tamoksifenom od 5 godina.

Ključne riječi: rak dojke, adjuvantna endokrina terapija, tamoksifen, inhibitori aromataze

Rak dojke je značajan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj, a njegova pojavnost je u stalnom rastu. Prema posljednim dostupnim epidemiološkim podacima rak dojke je odgovoran za oko 18% smrti od zloćudnih tumora u ženskoj populaciji što ga stavlja na drugo mjesto ukupne smrtnosti u toj grupi bolesti. Od raka dojke u Hrvatskoj oboli godišnje oko 2300 žena. Incidencija raka je 73, dok je mortalitet 29 na 100000 žena po godini. Unatoč programima ranog otkrivanja, ranijem i kvalitetnijem dijagnosticiranju, poboljšanom kirurškom liječenju, te novijim pristupima u kemoterapijskom i hormonskom liječenju, rak dojke je čest uzrok smrti u žena s oko 900 smrtnih slučajeva godišnje. Prema epidemiološkim podacima od bolesnica s novodijagnosticiranim rakom dojke oko 81% ima rani stadij raka, a 19% uznapredovali. Od bolesnica u ranom stadiju (dakle od 81%) oko ¾ je postmenopauzalno. Približno 75% svih tumora dojke ima estrogen receptor pozitivne (ER+) tumore i kandidati su za hormonsku terapiju.

Posljednjih godina iz brojnih studija koje su bavile molekularnim analizama mnogo smo naučili i o heterogenosti među ER+ tumorima. Tako se na temelju molekularnih analiza ER+ tumori / ili «luminal-like» tumori / mogu podijeliti na dvije, odnosno tri podskupine /luminalni tip A, B i C ER+ tumora/. Luminal-A podskupina ima najvišu ekspresiju ER i ER-reguliranih gena i bolji klinički ishod u usporedbi s liminal-B podskupinom. To govori u prilog tome da molekularni profil raka dojke može dati značajne podatke o prognozi, ali i potencijalnim terapijskim mogućnostima liječenja ranog raka dojke [4].

Adjuvantna hormonska terapija raka dojke zauzima važno mjesto u liječenju hormonski ovisnog raka dojke (*Tablica 1.*). Posljednjih nekoliko godina došlo je do velikog pomaka u hormonskom liječenju raka dojke, prvenstveno u adjuvantnom liječenju uvođenjem inhibitora aromataze. U Tablici 1. navedeni su najvažniji lijekovi koji se danas koriste u hormonskom adjuvantnom liječenju raka dojke.

Tablica 1. Hormonska adjuvantna terapija raka dojke

1.	LHRH agonisti (ili kastracija)
2.	SERM (selektivni estrogen receptor modulatori):tamoksifen
3.	nesteroidni inhibitori aromataze : anastrazol, letrozol steroidni inaktivatori aromataze : eksemestan

Hormonsko liječenje ranog raka dojke – SERM /tamoksifen/

Adjuvantna sistemska terapija primjenjuje se nakon kirurškog zahvata s ciljem kontrole eventualne mikrometastatske bolesti. Dovodi do produženja perioda bez bolesti i ukupnog preživljenja. Retrospektivna analiza rizika recidiva u ECOG studiji pokazala je da je rizik recidiva najveći u prvoj i drugoj godini nakon kirurškog zahvata, da se smanjuje postupno do 5 i 6 godine, te se potom snizuje vrlo polagano do 12 godine, nikad ne dosežući nulti rizik. Bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima imaju znatno veći rizik recidiva od bolesnica s negativnim limfnim čvorovima.

Tamoksifen je selektivni estrogen-receptor antagonist koji blokira estrogene receptore i time koći rast tumorskih stanica. EBCTCG /Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group/ izvještaj na podacima od više od 40 000 žena potvrdio je korist 5 godišnjeg adjuvantnog uzimanja tamoksifena u žena s ER+ tumorima nakon praćenja od 15 godina. Tako 5 godišnje davanje adjuvantnog tamoksifena smanjuje rizik lokalnog recidiva raka dojke za 47%, te mortaliteta za 26%. Tamoksifen se pokazao učinkovit u žena u post i premenopauzi.

Treba napomenuti da kao terapijska opcija hormonskog liječenja u premenopauzalnih žena važnu ulogu ima i supresija funkcije ovarija bilo da se primjenjuju analozi hormona LHRH ili laparoskopska ovarijektomija. Prednost antagonista LHRH je njihov potencijalno reverzibilni učinak nakon prekida liječenja. Da li supresija ovarija može predstavljati alternativu kemoterapiji u bolesnica s ER+ tumorima i da

li LHRH agonisti imaju dodatni učinak u kombinaciji sa standardnim liječenjem predmet je kliničkih istraživanja [11].

Primjena tamoksifena u adjuvantnom liječenju povezana je međutim sa ozbiljnim nuspojavama uključujući 2.5 puta veći rizik karcinom endometrija, te povećani riziko cerebrovaskularnog inzulta, duboke venske tromboze, plućne embolije i očne katarakte.

Tamoksifen se biotransformira u svoj aktivni metabolit endoksifen putem citokrom P450 (CYP)2D6 enzima, a važno je napomenuti da istovremena primjena drugih lijekova poput nekih beta-blokatora, antidepresiva, antipsihotika, opioidnih analgetika ili antiemetika djeluje na taj metabolički put i može utjecati na aktivnost tamoksifena. Novija istraživanja pokazuju na lošiji klinički ishod u bolesnica koje su homozigoti za CYP2D6*4/*4 genotip i koje kao posljedicu imaju značajno nižu koncetraciju endoksifena.

Hormonsko liječenje ranog raka dojke- inhibitori aromataze

Za razliku od tamoksifena inhibitori aromataze koče stvaranje perifernog estrogena blokirajući njegovu sintezu. Studije su pokaze da je uporaba inhibitora aromataze treće generacije učinkovitija i povezana s manje nuspojava od primjene tamoksifena. Razlikuju se tri načina adjuvantne primjene inhibitora aromataze u postmenopauzalnih žena: inicijalna adjuvantna terapija, sekvencijska primjena nakon 2-3 godine tamoksifena i produžena adjuvantna terapija nakon 5 godina tamoksifena [1,7,10].

Nedavno su objavljene dvije velike meta-analize koje potvrđuju veću učinkovitost inhibitora aromataze u odnosu na tamoksifen. U analizu su bile uključene studije s inicijalnom primjenom inhibitora aromataze /ATAC, BIG I-98/IBCSG 18-98/ i sekvencijskom primjenom /ABCSG 8, ARNO 95, IES/BIG 2-97, ITA/. Terapija inhibitorima aromataze dovela je do apsolutnog 2,7% sniženja u recidivu raka dojke /10,7% prema 13,4%, relativno sniženje 20% /u inicijalnoj monoterapijskoj primjeni, te do apsolutnog sniženja od 3,5% u recidivu raka dojke / 12,6% prema 16,1%, relativno sniženje 29%/ u sekvencijskoj primjeni [14].

1. Početna adjuvantna terapija inhibitorima aromataze

Usporedna anastrazola i tamoksifena u adjuvantnom liječenju (ATAC studija)

ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) studija uključila je 9366 postmenopauzalnih žena s rakom dojke koje su primale ili anastrazol ili tamoksifen kroz 5 godina nakon kirurgije. Nakon praćenja od 100 mjeseci početno liječenje anastrazolom pokazalo se značajno boljim u odnosu na primarni cilj studije – period bez pojave bolesti (HR 0.75; p=0.01), dok se apsolutna razlika u postotku recidiva nastavila kontinuirano povečavati /2.8% nakon 5 godina i 4.8% nakon 9 godina/.

Postojala je značajnija redukcija pojave udaljenih metastaza u grupi na anastrazolu (HR=0.86). Sve bolesnice koje su primale anastrazol imale su značajno manju pojavnost kontralateralnog raka dojke (42% sniženje). Nije međutim bilo značajnije razlike u ukupnom preživljenju (HR=0.97) [2]. Primjena anastrazola bila je povezana za značajno manjim brojem karcinoma endometrija, manjim brojem tromboembolijskih incidenata, manjim brojem cerebrovaskularnih zbivanja, manjim brojem vaginalnog krvarenja i navala vrućine u odnosu na tamoksifen. S druge strane opisan je porast razine kolesterola, više artralgija i više koštanih fraktura [9,12].

Studija faze III usporedbe letrozola i tamoksifena u adjuvantnom liječenju /BIG I-98/

BIG I-98 je velika, multinacionalna, dvostruko slijepa radnomizirana studija faze III. Žene su randomizirane u 4 grupe: a) 5 godina liječene tamoksifenom, b) 5 godina liječene letrozolom, c) 2 godine na tamoksifenu nakon čega slijedi 3 godine terapija letrozolom, te d) 2 godine liječene letrozolom nakon čega slijedi 3 godine terapija tamoksifenom. Prva analiza uspoređivala je letrozol s tamoksifenom kombinirajući grupe a i c, te b i d. Ukupno je uključeno 8 010 bolesnica u postmenopazi s ranim rakom dojke (4003 na letrozolu i 4007 na tamoksifenu). 99.8% bolesnica je imalo estrogen receptor pozitivne tumore. U analizi nakon perioda praćenja od 25.8 mjeseci letrozol je prema tamoksifenu značajno povećao preživljenje bez pojave bolesti (DFS) kroz 5 godina. To je povećanje iznosilo 19% (HR 0.81), uz apsolutnu razliku od 2.6% (84% prema 81.4%; p=0.003) [5]. U usporedbi s tamoksifenom letrozol je smanjio riziko udaljenih metastaza, pojavu lokalnog recidiva i invazivnog kontralateralnog raka dojke. U prosincu prošle godine prikazani su rezultati koji su uključivali monoterapijski tretman s praćenjem od 76 mjeseci [3]. Analiza je dodatno zakomplicirana jer je 619 bolesnica koje je započelo monoterapiju tamoksifenom prešlo u skupini s letrozolom. Rezultati sugeriraju bolji učinak letrozola u odnosu na tamoksifen ako se gleda period bez bolesti, preživljenje i vrijeme do pojave udaljenih metastaza. Što se tiče rezultata sekvencijske terapije nakon perioda praćenja od 71 mjeseca autori zaključuju da takav tretman nije poboljšao period bez pojave bolesti u odnosu na sam letrozol, te da rezultati govore u prilog inicijalne primjene letrozola u pacijenata s visokim rizikom relapsa.

Usporedba eksemestana i tamoksifena u adjuvantnom liječenju /TEAM studija/

Prije nekoliko mjeseci objavljeni su i rezultati tzv. TEAM studije / Tamoxifen Exemestane Addjuvant Multinational/. Radi se o prospektivnoj randomiziranoj studiji faze III adjuvantne terapije u ER+ bolesnica s rakom dojke koje su primale ili exemestan ili sekvencijski tamoksifen i eksemestan. Studije je uključivala 9775 bolesnica, a period praćenja je bio 2,75 godine. Analiza je pokazala značajno bolje rezultate u bolesnica koje se inicijalno uzimale eksemestan i to u periodu bez bolesti, preživljenju bez relapsa i vremenu do pojave udaljenih metastaza. I ta je studija u stvari potvrdila učinkovitost inhibitora aromataze u inicijalnoj adjuvantnoj terapiji [17].

2.Sekvencijska primjena inhibitora aromazate

IES 031 studija (Intergroup Exemestane Study)

IES 031 je višenacionalna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija faze III. Cilj studije bio je dobivanje odgovora na pitanje da li je uključivanje (prevođenje, eng. switching) eksemestana u adjuvantno liječenje nakon 2 do 3 godine terapije tamoksifenom (do ukupno 5 godina) bolje od do tada važećeg standarda od 5 godina terapije tamoksifenom. U studiju su bila uključena ukupno 367 centra u više desetaka zemalja svijeta, a ukupno je uključeno 4 742 bolesnice. Bolesnice s ranim rakom dojke uključene u studiju bile su u postmenopauzi i imale su ER+ tumore (85% bolesnica u eksemestan grupi), a 48% imalo je pozitivne limfne čvorove. Jednaki broj ER+ tumora bilo je u tamoksifenskoj grupi. 12.2% odnosno 12.3% bilo je receptor nepoznato, a kasnije je utvrđeno da je 122 bolesnica u toj grupi bilo ER – (negativno). Pacijentice su adjuvantno primale 2 do 3 godine tamoksifen, a potom ako nisu imale znakove progresije bolesti prebačene (engl. switching) ili na terapiju eksemestanom 25 mg dnevno ili su nastavile tamoksifen do ukupno 5 godina adjuvantne terapije. Primarni cilj studije bilo je određivanje preživljenja bez bolesti (definiranog kao vremena od randomizacije do pojave recidiva tumora na bilo kojem mjestu), dijagnoza drugog primarnog raka dojke ili smrt zbog bilo kojeg uzroka. Sekundarni ciljevi bili su ukupno preživljenje, vrijeme do pojave kontralateralnog raka dojke i podnošljivost lijeka. S praćenjem od 30.6 mjeseci studija je objavljena 2004. godine u New England Journal of Medicine, a posljednji rezultati nakon praćenja od 58 mjeseci na ASCO-u 2006. god [11,13].

Prema prikazanim i objavljenim rezultatima pacijenti koji su nakon 2 do 3 godine tamoksifena nastavili liječenje eksemestanom do konačno ukupno 5 godina imali su značajnu razliku u preživljenju bez pojave bolesti (DFS)(HR 0.73; p .0001), preživljenje bez raka dojke (engl. breast cancer free survival)(HR 0.70; p .00005), smanjenje rizika nastanka kontralateralnog raka dojke za 50%, te ukupnog preživljenja za 17% (HR 0.83; p .05). U analizi podgrupa vidljivo je da su sve bolesnice osim ER negativnih tumora imale korist od nastavka terapije eksemestanom. Tu se misli i na bolesnice s negativnim i pozitivnim limfnim čvorovima, sa i bez ranije adjuvantne kemoterapije, te se pozitivnim i negativnim progesteronskim receptorima. Za 40% je reducirana pojavnost tromboembolije u usporedbi s pacijenticama koje su nastavile terapiju tamoksifenom (p .001), te ginekoloških simptoma i karcinoma endometrija. Uzimanje eksemestana bilo je povezano s više artralgija, mialgija, artritisa i diareje [9].

ITA i ARNO/ABCSG8 studija

Dvije manje studija faze III tzv. ITA (Italian Tamoxifen Anastazola) studija i ARNO 95/ABCSG8 (Arimidex Nolvadex 95/Austrian Breast Cancer Study Group 8) pokazale su da prebacivanje (engl. switching) na anastrazol, kao sekvencijska tera-

pija nakon 2-3 godine tamoksifena značajno smanjuje rizik recidiva u usporedbi s 5 godina uzimanja samo tamoksifena. Tako je u nedavno objavljenim rezultatima ARNO 95 studije nakon praćenja od 30.1 mjesec prelaz s adjuvantnog tamoksifena na anastrazol doveo do 34% redukcije rizika recidiva ili smrti i statistički značajnog 47% poboljšanja u ukupnom preživljenju [7,8].

3. Produžena adjuvatna terapija/primjena inhibitora aromataze nakon 5 godina tamoksifena/

Studija faze III usporedbe letrozola s placebom nakon prethodnog liječenja tamoksifenom (MA-17)

Učinkovitost letrozola u produženoj adjuvantnoj terapiji utvrđena je u MA-17 studiji, placebo kontroliranoj studiji u 5170 postmenopauzalnih žena s ranim rakom dojke bez znakova bolesti nakon liječenja adjuvantnim tamoksifenom kroz 4.5 do 6 godina nakon kirurškog zahvata. Primarni cilj studije bilo je preživljenje bez bolesti, ukupno preživljenje i kvaliteta života. Prva analiza nakon 2.4 godine praćenja pokazala je da je srednje 4 godišnje preživljenje bez bolesti sa letrozolom povišeno značajno za 6% u odnosu na placebo. Letrozol je bio povezan s 4.6% absolutne redukcije u riziku recidiva bolesti u usporedbi s placebom (4 godišnje preživljenje bez bolesti u grupi letrozola iznosilo je 94.4% prema 89.8%; $p<0.001$), što odgovara 42% smanjenju relativnog rizika za bolesnice koje primaju letrozol (HR 0.58; $p<0.001$). Odgovarajuće 4 godišnje preživljenje i sa letrozolom i sa placebom iznosilo je 95%. U analizi podgrupa pokazano je da je letrozol bio superiorniji prema placebu u ukupnom preživljenju u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima ($p=0.04$). Naknadna analiza bolesnica koje su sa placeba prešle na letrozol pokazala je znatno bolji terapijski odgovor. Tako je ta grupa bolesnica u odnosu na placebo imala za 69% snižen riziko recidiva bolesti ($p<0.00001$), za 72% pojavu udaljenih metastaza ($p=0.002$), za 77% snižen riziko pojave kontralateralnog raka dojke ($p=0.017$) ili 47% redukcije smrti ($p=0.05$) [6].

Nedavno su objavljeni i prvi rezultati produžene adjuvantne terapije eksemestanom (NSABP B-33 studija) nakon 5 godina terapije tamoksifenom (studija je bila prekinuta nakon objavljenih pozitivnih rezulatata MA-17 studija s letrozolom u produženoj adjuvantnoj terapiji). Pacijentice su dobivale ili eksemestan 25 mg dnevno ili placebo, a period praćenja bio je 30 mjeseci. I u toj studiji je pokazana prednost produžene adjuvantne terapije jer je eksemestan znatno produžio period bez bolesti (96% prema 94%; $p=0.004$), dok učinak na ukupno preživljenje nije bio statistički značajan (98% prema 95%;$p=0.63$).

Studija ABCSG-6a nastala je kao nastavak ABCSG-6 studije. Studija ABCSG-6 je trebala usporediti 5 godina terapije tamoksifenom prema 5 godina tamoksifena uz aminoglutetimid. Kako nije nađena razlika između tretiranih grupa studija je produžena tako da su pacijenti ili prekinuli terapiju ili su primali još 3 godine anastra-

zol /nakon 5 godina tamoksifena/. Nakon praćenja od 60 mjeseci nađen je značajno dulji period bez bolesti u bolesnica koje su još 3 godine nakon tamoksifena uzimale anastrazol. Nije nađena razlika u ukupnom preživljenju [15].

Zaključak

Inhibitori aromataze predstavljaju značajan napredak u hormonskom liječenju ranog raka dojke. Anastrazol, eksemestan i letrozol imaju značajnu antitumorsku aktivnost. Kasne nuspojave njihove dugotrajne primjene još nisu u potpunosti poznate.

Navedeni rezultati u adjuvantnom liječenje ostavljaju mnoga otvorena pitanja i nisu dala potpuni odgovor o optimalnoj strategiji adjuvantnog liječenja primjenom inhibitora aromataze. Nije jasno koji je najoptimalniji način primjene; da li je to početna primjena ili sekvencijska primjena. ASCO /The Amarican Society of Clinical Oncology Technology Assessment/ preporučuje da adjuvantna hormonska terapija u postmenopauzalnih žena treba uključivati inhibitor aromataze ili kao inicijalnu terapiju ili sekvencijsku nakon tamoksifena / 2-3 godine uzimanja, ili nakon 5 godina uzimanja/ [16].

Ipak odgovor o optimalnom načinu liječenja morat će pričekati na završetak cijelog niza studija koje su u tijeku. Drugo je važno pitanje o skupini bolesnica koje imaju najveću korist od primjene inhibitora aromataze (pitanje broja l.č, hromonskih receptora, HER2 izražaja i dr). I na to ćemo nažalost morati pričekati još malo vremena, jer će tek identifikacija podgrupa bolesnica unutar pojedinih studijskih grupa u studijama koje su u tijeku na to vjerojatno dati odgovor.

Literatura

[1] Ryan PD, Goss PE. Adjuvant hormonal therapy in pery- and postmenopausal breast cancer. Oncologists, 2006;11:718-731.

[2] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination /ATAC/ Trialists' Group.Effect of anastrazole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100 month analysis od the ATAC trial. Lancet Oncol 2008.9; 45-53.

[3] Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al.: BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endrocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancar. Abstract 13, The 31st Annual SABCS December 10-14, 2008.

[4] Loi S. Molecular analysis of hormone receptor positive /luminal/ breast cancers-What have we learnt. Eur J Cancer. 2008.44;2813-2818.

[5] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer: The Breast International Broup (BIG) 1-98 Collaborative Group. New Engl J Med 2005, 353(26):2747-2757.

[6] Goss PE. Preventing Relapse Beyond 5 Year: The MA.17 Extended Adjuvant Trial. Semin Oncol 2006,33(suppl7):8-12.

[7] Buzdar A, Chlebovski R, Cuzick J, Duffy S, Forbes J. et al. Defining th role of aromatase inhibitors in the adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. Curr Med Res Opin. 2006, 22(8):1575-1585.

[8] Roberts NJ. Reducing the risk of redurrence in postmenopausal women with early breast cancer: a role for aromatase inhibitors. Community Oncology. 2006,3(5):275-283.

[9] Pritchard KI, Abramson BL. Cardiovascular Health and Aromatase Inhibitors. Drugs. 2006, 66(13):1727-1740.

[10] Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. Lancet. 2009,373;1463-1479.

[11] Ortmann O, Cufer T, Dixon MJ et al. Adjuvant endocrine therapy for perimenopausal women with breast cancar. The Breast 2009. 18;2-7.

[12] Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F. et al. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. Crit Rev Oncol/Hematol. 2009, doi:10.1016/j. critrevonc.2009.02.003

[13] Coombes RC, Kilburn I.S, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen treatment (IES): a randomized controlled trial. Lancet,2007.369:559-70.

[14] Eisen A, Trudeau M, Shelley W. et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. Cancer Treatment Reviews. 2008. 34;157-174.

[15] Trias de Bes IT, Tormo SS et Mestres JA. Start strong or switch? Adjuvant endocrine strategies for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer. Biomedicine&Pharmacotherapy. 2009.63;1-10.

[16] Lin NU and Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol. 2008.26;798-805.

[17] Jones SE, Seaynaeve C, Hasenburg A et al. results of the first planned analysis of the TEAM /tamoxifen exemestane adjuvant multinational/ prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. Abstract 15, The 31st Annual SABCS December 10-14, 2008.

UDK 618.19-006-085.357
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

NUSPOJAVE I POSLJEDICE HORMONALNOG LIJEČENJA RAKA DOJKE NA KVALITETU ŽIVOTA BOLESNICA

Darko Županc

Služba za internističku onkologiju, Klinika za tumore Zagreb

Sažetak

Praćenje kvalitete života danas postaje važan čimbenik u procjeni uspješnosti nekog načina onkološkog liječenja. Kvalitetu života (HRQOL) možemo definirati kao od bolesnika osobno iskazano ukupno osjećanje koje uključuje fizičko, mentalno i socijalno stanje. Evaluacija HRQOL se provodi multidimenzionalnim istrumentima od kojih se najčešće kod raka dojke primjenjuju EORTC QLQ-C30 upitnik i za karcinom dojke specifični modul QLQ-BR 23, zatim MOS SF36,CARES,FLIC i EORTC QLQ-INFO26.

Kako kod primjene hormonalnog liječenja raka dojke registrirani profil nuspojava omogućuje dobru kvalitetu života ovaj se način liječenja smatra prihvatljivijim za većinu bolesnika ne samo u ranom nego i u uznapredovalom stadiju bolesti. Kod premenopauzalnih bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke tamoksifen je standardna adjuvantna terapija kod koje se mora tijekom primjene posebna pažnja usmjeriti na moguće teže, no ipak rijetke komplikacije, a to su pojava endometrijalnog karcinoma i prisutnost trombo-embolijskih zbivanja koje mogu ozbiljno narušiti kvalitetu života. LHRH agonisti u hormonalnoj terapiji imaju veću važnost kod bolesnica koje su mlađe od 40 godina zbog mogućnosti da nakon prekida dođe do potpunog oporavka ovarijalne funkcije te s time povezanog poboljšanja kvalitete života, no potrebno je u budućim kliničkim istraživanjima definirati još mnoge aspekte ovog liječenja. Aromataza inhibitori uz veću antitumorsku aktivnost i povoljniji profil nuspojava u komparaciji s tamoksifenom postali su standard u hormonskoj adjuvantnoj terapiji estrogen i/ili progesteron receptor pozitivnog raka dojke kod postmenopauzalnih bolesnica. Mialgije, artralgije te i gubitak koštane mase mogu se dobro kontrolirati primjenom simptomatskog liječenja i bifosfonatima te održavati visoku kvalitetu života bolesnica. Kod bolesnica s rakom dojke i manifestnom osteoporozom potrebna je posebna pažnja kod primjene aromataza inhibitora zbog povečanog rizika od frakture kostiju od početka liječenja primjenjenog kao adjuvantno liječenje, te je potrebno prilagoditi liječenje. Fulvestrant ima indikaciju u hormonskoj terapiji metastatske bolesti uz prihvatljiv profil nuspojava koje osiguravaju dobru kvalitetu života.

Kod primjene hormonalne terapije raka dojke kvaliteta života ostaje sačuvana u većine bolesnica. Premenopauzalne bolesnice imaju nešto veću redukciju kvalitete života što prvenstveno proizlazi iz smanjenja estrogene aktivnosti, te ih to čini emocijonalno vulnerabilnijim što može rezultirati depresijom a to se najčešće manifestira na početku liječenja. U slučaju oporavka estrogene aktivnosti i nepostojanja diseminacije po završenom adjuvantnom liječenju kvaliteta života kod tih bolesnica se znatno poboljšava.

Ključne riječi: rak dojke, hormonalna terapija, kvaliteta života, nuspojave

Osnovni pokazatelji kojima se evaluira neko onkološko liječenje najčešće uključuju ukupno preživljenje, vrijeme do progresije bolesti, objektivni odgovor na liječenje i prisutne nuspojave liječenja. No način na koji neko liječenje djeluje na ukupno osjećanje pacijenta uključujući ne samo fizički i mentalni nego i socijalni aspekt o čemu ovisi ukupna kvaliteta života onkološkog bolesnika nije bilo istraživano u dovoljnoj mjeri. Mnogobrojni su razlozi za to, a jedan od ključnih je činjenica da danas imamo mnogo više terapijskih pristupa nego smo imali u prošlosti, koji zahtijevaju evaluaciju i kvalitete života kao jednog od važnih čimbenika uspjeha nekog terapijskog pristupa u liječenju onkoloških bolesnika. Intenzivni napredak liječenja uz primjenu novih citostatika, novih vidova hormonske terapije i uvođenje biološke terapije, a posebno kod karcinoma dojke omogućio je veći izbor liječenja. U tijeku izbora liječenja kvaliteta života postaje jedan od nezaobilaznih čimbenika u donošenju odluke o načinu liječenja.

Počeci evaluacije stanja bolesnika što se zasnivalo isključivo na fizikalnom stanju te s time prisutne pokretljivosti sežu u 1949. g. kada su Karnofsky i Burchenal prikazali u svom radu koji izvještava o liječenju kemoterapijom. No ono što danas poznajemo kao Karnofski performans status (KPS) pojavilo se znatno kasnije početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća uz napomenu da se kod određivanja KPS nisu uzimali u obzir psihometrijski parametri. Tu je važno spomenuti da je procjenu KPS, odnosno registriranje nuspojava bilo izvršeno od onkologa koji je procjenjivao stanje bolesnika, obzirom na to jasno je da je bolesnik sudjelovao kao pasivni čimbenik. Modaliteti praćenja pojavnosti i intenziteta simptoma i/ili nuspojava provedenog liječenja registriranjem osobnog osjećaja bolesnika kao aktivnog čimbenika koji uključuje fizički, mentalni i socijalni osjećaj (patient-reported outcomes PROs) prikazani multidimenzionalnim instrumentima praćenja (health-related quality of life HRQOL) razvijaju se intenzivno u posljednjih dvadeset godina. Kvaliteta života (HRQOL) prema tome predstavlja stanje bolesnika osobno iskazano ukupnim osjećanjem koji uključuje fizičko, mentalno i socijalno stanje koje prati neko onkološko liječenje. Problemi koji su tu prisutni proizlaze iz unificiranja instrumenata kojima se evaluira HRQL. Zadnjih se godina kao instrument za evaluaciju kvalitete života tijekom liječenja koji je razvijen od EORTC spominje EORTC QLQ-C30 upitnik i za karcinom dojke specifični modul QLQ-BR 23. Ovim instrumentom moguća je eva-

luacija posebno kognitivnih sposobnosti, socijalnog funkcioniranja i fizičkog osjećanja, te zadovoljava kriterije za potpunu evaluaciju ukupne kvalitete života. Osim ovog instrumenta za praćenje HRQOL u upotrebi kod karcinoma dojke je i MOS SF 36 koji se prema nekim izvještajima iz literature spominje kao najčešće upotrebljavani instrument za praćenje HRQOL u onkologiji, te i CARES i FLIC. Potrebno je spomenuti instrument za evaluaciju još jednog važnog aspekta prisutnog osobito kod onkoloških bolesnika, a to je prezentacija, a obzirom na to i usvajanje informacija o načinu onkološkog liječenja. Interpretacija informacija o onkološkom liječenju od samog bolesnika ima sigurno utjecaj na njegovo emocionalno stanje kao i na ukupnu kvalitetu života. Za evaluaciju upravo tog aspekta kontakta bolesnika i onkologa razvijen je EORTC QLQ-INFO26 upitnik. Tako u evaluaciji rezultata kvalitete života (HRQOL) nekog onkološkog liječenja ako nisu primijenjeni isti instrumenti u evaluaciji tijekom kliničkih istraživanja može doći do poteškoća u interpretaciji rezultata. Bez obzira na prisutne probleme evaluacije kvalitete života onkoloških bolesnika određivanje HRQOL radi vrednovanja uspješnosti nekog onkološkog liječenja danas predstavlja ne samo potrebu nego i obavezu svakog kliničkog istraživanja koje ima za cilj napredak u onkološkom liječenju. Samo uz poznavanje fizičkog, mentalnog odnosno socijalnog aspekta određenog onkološkog liječenja, bolesnik može uzimajući u obzir i efikasnost takvog liječenja donijeti odluku o odabiru za njega prihvatljivog liječenja, te motivacijom u provođenju pridonijeti i uspjehu takvog liječenja. Pri tome treba naglasiti razliku koja je prisutna u sistemu zdrastvenog osiguranja u različitim zemljama što kroz visinu financijske participacije sigurno utječe na dostupnost pojedinih modaliteta onkološkog liječenja a to na određen način može utjecati na HRQOL.

Kako je hormonalno liječenje raka dojke prihvatljivo s mnogo aspekata od strane bolesnica, te uz njegovu primjenu održava visok stupanj kvalitete života, a predstavlja i efikasan način liječenja kako za rani tako i uznapredovali rak dojke jasna je široka primjena tog vida liječenja, no nažalost samo kod bolesnica koje mogu imati korist od tog liječenja a to su bolesnice s hormonski pozitivnim rakom dojke. Učinak hormonalnog liječenja na kvalitetu života ovisi u velikoj mjeri i o menopauzalnom statusu. Da bi se shvatilo s kakvim problemom se susrećemo potrebno je reći da se svake godine u svijetu dijagnosticira rak dojke kod oko dva milijuna bolesnica. Od toga oko 80% otpada na postmenopauzalne bolesnice koje u oko 80% imaju estrogen i/ili progesteron pozitivni rak dojke. Kod premenopauzalnih bolesnica 60% ima estrogen i/ili progesteron pozitivni rak dojke, pa ako te podatke objedinimo ispada da se svake godine kod oko 75% bolesnica dijagnosticira rak dojke koji je pozitivan na estrogen i/ili progesteron receptore, te su kandidati za neki način hormonalnog liječenja. Kako se hormonalno liječenje provodi kroz duže vremensko razdoblje,a neki postupci mogu izazvati i trajne posljedice posebno kod premenopauzalnih bolesnica koje tijekom kemoterapije ili drugih vidova liječenja

mogu postati postmenopauzalne jasno je da to ima utjecaj na ukupnu kvalitetu života tih bolesnica.

U hormonalnoj terapiji raka dojke primjenjujemo: selektivne estrogen receptor modulatore (SERMs), ne-steroidne i steroidne aromataza inhibitore, LHRH agoniste, čiste estrogen-antagoniste, a kao modalitet liječenja treba spomenuti i ovarektomiju.

Tamoksifen se ubraja u selektivne estrogen receptor modulatore (SERMs) i koristi se u hormonalnoj terapiji raka dojke preko 40. godina. Posebnost njegovog djelovanja, pa i s time povezane nuspojave liječenja proizlaze iz njegovog djelovanja kao antagonista estrogenih receptora i parcijalnog agonističkog efekta u ovisnosti o tkivima u kojima djeluje. Tako u tkivu dojke ima izrazito antitumorsko djelovanje što proizlazi iz antagonističkog djelovanje na estrogene receptore povezano s kompetitivnom inhibicijom estrogenih receptora. No gubitak estrogena dovodi i do nuspojava uključujući vazo-motorne simptome koji se najčešće manifenstiraju kao „osjećaj vrućine" i promjene raspoloženja koje mogu biti povezane s osjećajem umora,pa i mučninama. U drugim tkivima uključujući osteogeni, kardiovaskularni sistem i uterus tamoksifen sa svojim agonističkim efektom može dovesti do povoljnog odnosno štetnog učinka. Tako utjecajem na genitalni trakt dovodi do veće učestalosti vaginalnog krvarenja što je povezano s hipertrofijom endometrija, te i mogućnosti razvitka endometrijalnog karcinoma kao najozbiljnije komplikacije. U kliničkoj studiji NSABP-P1 Fisher i suradnika u kojoj je razmatrana preventivna uloga tamoksifena u visokorizičnih bolesnica za razvitak karcinoma dojke bilo je uključeno 13388 žena, nađen je 2,53 puta veći rizik za razvitak invanzivnog endometrijalnog karcinoma kod žena koje su uzimale tamoksifen u odnosu na grupu bolesnica koje su uzimale placebo.Jedan od također važnih problema koji svakako utječu na kvalitetu života bolesnica (HRQOL) su lokalne promjene na genitalnom traktu uključujući suhoću vagine,te i dispareuniu kao i slabljenje seksualne želje. Ovi problemi imaju često svoje veliko značenje kod premenopauzalnih žena, te bitno utječu na kvalitetu života. Interesantno je da se o tim problemima ne vodi dovoljno računa, a postoji pogotovo u našoj sredini i osjećaj srama pri iznošenju tih problema, kao i ignoriranje tih problema od strane kliničara u svakodnevnom radu stavljajući faktor preživljenja kao dominantan, a zaboravljajući da u primjeni adjuvantne terapije kod bolesnica s rakom dojke koje imaju pozitivne receptore susrećemo se s ženama koje imaju veliku mogućnost izlječenja te nastavka normalnog života. Poremećaji vezani za koagulaciju u smislu pojave povećane koagulabilnosti kod primjene tamoksifena predstavljaju također jednu od važnijih nuspojava. Povećani broj tromboflebitisa koji su nastali tijekom primjene tamoksifena, kao i mnogo ozbiljnijih tromboembolijskih komplikacija koje mogu biti i fatalne odnosno smrtonosne registrirane su u kliničkim studijama kod primjene tamoksifena. Premda rijetke tromboemboljske komplikacije kod primjene tamoksifena predstavljaju ozbiljnu prijetnju pogotovo u

adjuvantnoj terapiji odnosno terapiji ranog karcinoma dojke kod mlađih bolesnica, jer su ujedno i najčešći kandidati za primjenu ove vrste liječenja. Tamoksifen može u bolesnica s rakom dojke dovesti do pojave katarakte, odnosno ubrzati pojavu katarakte ako je već bila prisutna. Analize kliničkih studija su pokazale da je to jedino važno kod bolesnica starije životne dobi. Tamoksifen u koštanom tkivu djeluje kao parcijalni agonist i ima protektivnu ulogu na gubitak kosti i povečava sadržaj kalcija u kostima (BMD) u zdravih postmenopauzalnih žena kao i u bolesnica s rakom dojke. To je posebno važno kod premenopauzalnih bolesnica koje su zbog primjene kemoterapije, LHRH agonista ili ovarektomije postale postmenopauzalne, kao i kod postmenopauzalnih bolesnica koje imaju razvijenu osteoporozu. Tamoksifen na kardiovaskularni sustav ima protektivan efekt što proizlazi najvećim dijelom iz činjenice da je kod primjene tamoksifena zapažen efekt na sniženje lipida.

Aromataza inhibitori anastrazol, letrazol i exemestan su grupa lijekova koja se danas široko koristi u liječenju hormonski ovisnog raka dojke kod postmenopauzalnih bolesnica. Način njihovog antiestrogenog djelovanja zasniva se na činjenici inhibicije konverzije adrenalnih andogena u estrogene u perifernom masnom tkivu u najvećoj mjeri, a u manjoj mjeri u masnom tkivu mišića. Aromataza inhibitori imaju isključivo antiestrogeno djelovanje bez agonističkog efekta kao kod tamoksifena. Klinička istraživanja koja su provedena u terapiji ranog karcinoma dojke odnosno kada su korišteni kao adjuvatna terapija pokazala su prednost u antitumorskom djelovanju kada se komparira s tamoksifenom. Obzirom da aromataza inhibitori nemaju agonističkog efekta na hormonske receptore profil nuspojava se razlikuje u usporedbi s tamoksifenom. Tako već u pojavnosti vazomotornih simptoma koji se manifestiraju kao „osjećaj vrućine" aromataza inhibitori pokazuju u odnosu na tamoksifen manju pojavnost ove nuspojave. Slično smanjenje pojavnosti u odnosu aromataza inhibitora i tamoksifena registrirano je i za ginekološke poteškoće. Tako je u kliničkim studijama kod primjene aromataza inhibitora registrirano manje vaginalnih krvarenja, te ostalih vaginalnih promjena koje su opisane kod primjene tamoksifena. Tu treba posebno spomenuti kod primjene aromataza inhibitora manju potrebu za biopsijama endometrija što proizlazi iz nepostojanja agonističke stimulacije endometrija. Kako biopsija endometrija predstavlja stres i dovodi do anksioznosti, a praćena je i povećanim troškovima liječenja to je svakako jedna od prednosti primjene aromataza inhibitora u liječenju hormonalno ovisnog karcinoma dojke kod postmenopauzalnih bolesnica. U kliničkoj studiji koja je istraživala anastrazol u odnosu na tamoksifen (ATAC) nađeno je statistički signifikantno manje endometrijalnog karcinoma u odnosu na bolesnice koje su primale tamoksifen. U kliničkim studijama koje su evaluirale učestalost tromboembolijskih komplikacija kod primjene aromataza inhibitora u odnosu na tamoksifen, kod primjene anastrazola, letrazola i exemestana registrirano je statistički značajno manje ovih može se reći najopasnijih komplikacija. Artralgije i mialgije koje se češće pojavljuju kod primjene

aromataza inhibitora ne predstavljaju ozbiljne nuspojave no mogu imati utjecaj na kvalitetu života u smislu manjih poteškoća pa do smanjenja pokretljivosti, uz to kod njihove pojave često se kod bolesnica pojavljuje strah od moguće diseminacije u kostima. U kliničkim studijama ova nuspojava je registrirana kod sva tri aromataza inhibitora u liječenju ranog karcinoma dojke kako u petogodišnjoj terapiji tako i kod bolesnica kojima je nakon pet godina adjuvantne hormonalne terapije nastavljena terapija s letrazolom. U simptomatskoj terapiji primjenom nesteroidnih antireumatika i fizikalnom terapijom moguće je dobro kontrolirati ove nuspojave te održati dobru kvalitetu života. Uz ove poteškoće vezana je jedna od najtežih nuspojava aromataza inhibitora koja je registrirana u kliničkim studijama a to je gubitak koštane mase te s time povezeni povečani rizik za frakture kostiju. Ova nuspojava zapažena je kod primjene svih aromataza inhibitora. Upotreba bifosfonata, uključujući i zoledroničnu kiselinu može povoljno djelovati kod ove teške komplikacije kako su to pokazali rezultati nekih nedavno objavljenih kliničkih studija. Utjecaj aromataza inhibitora na kardiovaskularni sustav u smislu povečanja rizika za kardiovaskularne incidente nije sa sigurnošću dokazan ni kod jednog od aromataza inhibitora. Efekt na povećavanje razine lipoproteina kod primjene aromataza inhibitora nije sa sigurnošću dokazan niti u jednoj od kliničkih studija.

Uspoređujući utjecaj aromataza inhibitora i tamoksifena na kvalitetu života može se reći da niti jedan od aromataza inhibotora u kliničkim studijama tijekom kojih je praćen ovaj parametar nije dokazana promjena u kvaliteti života. No potrebno je istaknuti da iako malobrojne tromboembolijske komplikacije i povečani rizik za razvitak endometrijalnog karcinoma kod primjene tamoksifena kao i njihova manja pojavnost kod aromataza inhibitora predstavlja ipak važnu činjenicu koja mora imati utjecaj pri izboru adjuvantne terapije kod postmenopauzalnih bolesnica. Kao što i povečani rizik za pojavu fraktura kod aromataza inhibitora u postmenopauzalnih bolesnica posebno u onih koje imaju manifestnu osteoporozu predstavlja za te bolesnice važan faktor teško se oteti dojmu ako se analiziraju podaci o kvaliteti života da ta činjenica kao i artralgije i mijalgije koje često prate primjenu tih lijekova nemaju utjecaja na kvalitetu života. Kako je primjenom aromataza inhibitora u adjuvantnoj hormonoterapiji postmenopauzalnih bolesnica postignut bolji antitumorski učinak kroz manje recidiva bolesti uz izostanak mogučih fatalnih komplikacija kao što su tromboembolijske komplikacije i endometrijalni karcinom, aromataza inhibitori su postali opće prihvaćena adjuvantna hormonoterapija postmenopauzalnih bolesnica. Kod premenopauzalnih bolesnica tamoksifen ostaje adjuvantna hormonalna terapija izbora bez obzira na prisutan utjecaj na kvalitetu života.

Primjena LHRH agonista ima utjecaj na kvalitetu života u smislu pojave simptoma menopauze kao i ovarektomija. U brojnim studijama koje su proučavale utjecaj menopauze na kvalitetu života kod mlađih bolesnica s rakom dojke pokazalo se da one teže emocijalno podnose menopauzu koja se pojavila u tijeku hormonalne

terapije te je u toj grupi bolesnica zapažena i povećana učestalost depresija. No po prestanku primjene LHRH agonista ovarijalna funkcija se oporavlja kod većine bolesnica mlađih od 40 godina što nije slučaj kod bolesnica kod kojih je izvršena ovarektomija, a što sigurno ima utjecaja na ukupnu kvalitetu života.

Čiste estrogen antagoniste kao što je fulvestrant primjenjujemo kod metastatske bolesti nakon progresiju na neku od antiestrogenih terapija kod postmenopauzalnih bolesnica. Kako kod primjene fulvestranta izostaje agonistički efekt na estrogene receptore u tkivu endometrija u kliničkim studijama nije registrirana pojava endometrijalnog karcinoma. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne i vazomotorne u smislu osjećaja vrućine, dok su rjeđe urinarna infekcija i povećanje težine. U studijama u kojima je kompariran s tamoksifenom registrirano je manje tromboembolijskih komplikacija.

U zaključku prije svega treba reći da su oko 75% bolesnica s rakom dojke kandidati za primjenu hormonalne terapije. Gledajući s aspekta kvalitete života hormonalna terapija je mnogo prihvatljivija u liječenju od kemoterapije jer nije praćena s teškim po život opasnim akutnim komplikacijama kao kemoterapija. No obzirom na duljinu primjene i činjenicu da se u adjuvantnom liječenju aplicira kod bolesnica koje nemaju prisutnu metastatsku bolest, potrebno je posebno voditi računa o prevenciji i terapiji nuspojava, te se samo tako može postići pozitivan efekt na kvalitetu života. Ovaj aspekt je naročito važan kod premenopauzalnih bolesnica koje su i vulnerabilnija grupa obzirom na činjenicu da su kod njih simptomi koji se razvijaju primjenom antiestrogena jače izraženi. Kako su premenopauzalne bolesnice s rakom dojke i pozitvnim hormonskim receptorima kandidati za primjenu Nolvadex-a potrebno je posebnu pažnju usmjeriti u tijeku dugogodišnjeg praćenja na tromboembolijske komplikacije i endometrijalni karcinom. Kod većine postmenopauzalnih bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke danas se u adjuvantnom liječenju primjenuju aromataza inhibitori. Kako su aromataza inhibitori pokazali veću antitumorsku aktivnost i imaju bolji profil nuspojava u usporedbi s Nolvadexom, koje je moguće uspješno kontrolirati terapijom, omogućuju bolju kvalitetu života ne samo u adjuvantnoj nego i terapiji uznapredovalog raka dojke. Primjena LHRH agonista u adjuvantnoj terapiji premenopauzalnih bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke nije danas u potpunosti definirana. Po prestanku primjene LHRH agonista dolazi kod većine premenopauzalnih bolesnica mlađih od 40 godina do uspostavljanja ovarijalne funkcije što kod te grupe bolesnica povećava ukupnu kvalitetu života. Fulvestrant je indiciran u terapiji bolesnica s hormonski pozitivnim metastatskim rakom dojke pa se njegovom primjenom obzirom na profil nuspojava može osigurati dobra kvaliteta života.

Reference

[1] Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, in Macleod CM ed): Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York, NY, Columbia University Press,1949, pp 199-205

[2] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity,and guidelines. J Clin Oncol 1984;2:187-193.

[3] Ganz PA Desmond KA, Leedham B et al. Quality of life in log term disease free survivors of breast cancer: a follow up study.J Natl Cancer Inst 2002;94:39-47.

[4] Spragers M A,Groenvold M, Aras J et al. The European Organisation for Research and treatment of Cancer breast cancer specifics quality of life questionnaire module: first results from three-county field study. J Cin Oncol 1996;149:2756-2768.

[5] Mandelblat J,Arrmetta C,Yabroff KR et al. Descriptive Review of the Literature of breast cancer outcomes:1990-2000.Natl Cancer Inst Mogr 2004;33:8-44.

[6] Arraras JI,Vlasic KK, Bjordal K, et al.EORTC QLQ-INFO 26: questionnaire to assess information givento cancer patientsa preliminary analysis in eight countries Psicho-Oncology 2006:16:249-254.

[7] Parkin DM, Bray F,Ferley J, et al. Global cancer statistics,2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.

[8] Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, et al, Estrogen receptor breast cancer fenotypes in the Suviliance, Epidemiology and End Results database. Breast Cancer Res Treat 2002;76:27-36.

[9] Fisher B, Constantino, JP, Wickerham LD, et al. Tamoxifen for prention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. Journal of National Cancer Institute 1998;90:1371-1388.

[10] Early Breast Cacncer Trialists Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast canceron recurrence and 15-year survival:an overview of the randomized trials. Lancet 2005;365:1687-1717.

[11] Love R, Mazess R, Barden H et al. Effects od tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal vomen with breast cancer. N Engl J Med 1992;326:852-856.

[12] Howel A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC trial after completition of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62.

[13] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparation of letrazole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:2747-2756.

[14] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al, Randomized trial of letrazol following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer:updated findings from NCIC CTG Ma. 17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-1271.

[15] Bundred N, Campbel I, Coleman R et al. Zolendronic acid in the prevention of cancer treatment induced bone loss in postmenopausal women receiving letrazol as adjuvant therapy for early breast cancer (ZO-FAST study)Eu J Cancer Suppl 2006; 4:48 (Abstract 2)

[16] Baum M, Hackshaw A, Houghton J et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer:Results from the ZIPP study Eur J Cancer 2006;42:895-904.

[17] Curan M, Wiseman L. Fulvestrant. Drugs 2001;61:807-813.

AKTUALNE TEME

UDK 618.19-006-07:616-076
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibanj 2009.

MINIMALNO INVAZIVNA BIOPSIJA DOJKE – NOVI STANDARD U DIJAGNOSTICI BOLESTI DOJKE

Damir Miletić, Ivo Mendrila, Marzena Mazur Grbac, Barbara Čandrlić, Petra Valković

Klinički zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Sažetak

Biopsija dojke može se izvršiti tankom iglom, standardnom biopsijskom tehnikom uz uporabu pištolja ili vakuum-asistiranom tehnikom. Palpabilne rezistencije je moguće bioptirati u sklopu kliničkog pregleda, no rezultati vođene biopsije su pouzdaniji. Biopsijska igla se može vizualizirati pomoću sonografije, mamografije ili magnetske rezonancije. Cilj je dobiti adekvatan materijal za patohistološku analizu uz što manju invazivnost postupka.

Ključne riječi: biopsija dojke, sonografija, stereotaksija

Suspektne lezije dojke potrebno je histološki verificirati. Otvorena kirurška biopsija je vrlo pouzdana, ali relativno invazivna dijagnostička metoda koja uključuje opću anesteziju. U slučaju pozitivnog biopsijskog nalaza slijedi ponovni kirurški zahvat. Perkutana biopsija se izvodi uporabom posebne igle u lokalnoj anasteziji, bez postbiopsijskih sekvela koje bi utjecale na kasniju slikovnu analizu. Palpabilne tvorbe u dojkama mogu se bioptirati tijekom kliničkog pregleda. Međutim, palpabilna rezistencija ne mora odgovarati stvarnom položaju i veličini tumora, primjerice zbog dezmoplastične peritumorske reakcije okolnih tkiva, multicentričnog rasta tumora ili postojanja benignih lezija u neposrednoj blizini. Osim toga, značajan dio ranih karcinoma je nepalpabilan. Stoga oslikavanje dojke i vođenje biopsijske igle slikovnim tehnikama prema leziji omogućuje pouzdanije uzimanje uzorka i veću dijagnostičku točnost uz manju učestalost ponavljanja postupka.

Uključivanje perkutane biopsije dojke u standardni postupak zahtijevalo je od radiologa učenje novih vještina koje nisu bile potrebne za konvencionalno oslikavanje dojki i interpretaciju nalaza [1]. Uvođenje novih tehnika i uređaja mora biti praćeno osiguranjem kvalitete, odnosno evaluacijom uspješnosti biopsijskih postupaka u liječenju bolesnika. Najčešće korištena i najdostupnija tehnika vođenja biopsijske

igle je sonografija (ultrazvuk dojki). Stereotaksijska biopsija se izvodi uz mamografsko praćenje, dok se u novije vrijeme razvija biopsija dojki vođena magnetskom rezonancijom.

Odabir tehnike i instrumenata za biopsiju dojke

Aspiracija tankom iglom (engl. fine-needle aspiration – FNA) je pogodna za evakuaciju cističnih tvorbi i citološku analizu sadržaja, dok je kod solidnih lezija količina dobivenog materijala često nedostatna za uspostavu dijagnoze, što dijelom ovisi o iskustvu i edukaciji citologa. Upravo zbog nesigurnih nalaza FNA, danas se uglavnom pouzdanom smatra histološka biopsija iglom debljine 14 gaugea te vakuum-asistirane biopsije iglama od 11 ili čak 9 gaugea (engl. core-needle biopsy, vacuum-assisted biopsy).

Odabir biopsijskih igala i instrumenata mora biti usklađen sa karakteristikama suspektne lezije i složenošću postupka kod čega je cilj dobiti kvalitetan biopsijski uzorak uz što manju invazivnost, razumno vremensko trajanje i cijenu koštanja postupka. Igle za FNA su lako dostupne, jeftine, veličine 22 do 25 gaugea, a u čitavom postupku potrebno je imati plastičnu špricu i stakalca za razmaz. FNA citološka tehnika ima za cilj dobiti stanice nepalpabilnih lezija dojki pomoću tanke igle koja se uvede u leziju. Stvarajući podtlak u šprici igla se pomiče naprijed i natrag kroz tkivo lezije uz promjene kuta, odnosno mjesta unutar lezije iz kojih se uzorak dobiva. Rotacija igle stvara efekt vadičepa i poboljšava dijagnostičku kvalitetu aspirata. Sonografija je optimalna metoda praćenja položaja igle koja se nastoji postaviti usporedno s dužom osi ultrazvučne sonde da bi se jasnije prikazala. Nakon višekratnog prolaska kroz leziju vrhom igle, sukcija se prekida i igla se izvlači iz tkiva dojke kako se ne bi aspirirao citološki uzorak izvan lezije. Uspjeh aspiracijske citologije je najbolji kada citolog tijekom postupka neposredno procjenjuje adekvatnost uzorka za dijagnozu. Kada se FNA izvodi bez prisustva citologa, preporučuje se uzeti više uzoraka kako bi se izbjeglo nepotrebno ponavljanje postupka. Uspjeh aspiracijske citologije je također ovisan o vještini operatera koji izvodi postupak.

Kombinacije histoloških igala veličine 14 gaugea s posebnim pištoljima koji izbacuju biopsijski nastavak i automatski uzimaju biopsijski cilindar rezanjem tkiva postale su zlatni standard za dobivanje pouzdanog uzorka temeljem kojeg će patolog postaviti dijagnozu i dobiti sve podatke potrebne za daljnju obradu bolesnice. Uporabom igala manjih promjera histološki uzorak postaje dijagnostički nepouzdan. Posebna konstrukcija histoloških igala omogućuje da unutarnja igla koja bude prva izbačena u ciljno tkivo prihvati uzorak tkiva u svoj utor, a vanjska igla odreže cilindar tkiva. Čitav se postupak odvija u vrlo kratkom vremenu. Za uzimanje novog uzorka potrebno je ponovno punktirati dojku i repozicionirati iglu. Krvarenje tkiva koje nastaje ponavljanim biopsijskim postupcima smanjuje kvalitetu uzoraka,

posebice kod malih lezija kod čega je prvi uzorak u pravilu histološki najkvalitetniji. Na biopsijskom pištolju moguće je odabrati dvije dužine uzorka, odnosno unaprijed odrediti dužinu izbačaja igle nakon okidanja mehanizma, što ovisi o položaju, veličini i obliku lezije te veličini dojke. Odabir dužeg biopsijskog uzorka u pravilu daje bolje rezultate. Histološki su se kvalitetnijima pokazali uzorci koji su nefragmentirani i koji odmah potonu na dno spremnika [2]. Kraći uzorak se mora odabrati kada je dojka manja kod čega treba uvažiti i efekt kompresije koja je neizbježna za izvođenje stereotaksijske biopsije.

Vakuum-asistirana biopsija dojke (VABB) zahtjeva posebno konstruirane igle s uređajem za sukciju krvarenja okolnih tkiva i aspiraciju biopsijskog sadržaja. Podtlak poboljšava prijanjanje ciljnog tkiva u biopsijski utor na igli, a nakon rezanja uzorak se provodi posebnom cjevčicom do operatera bez vađenja igle iz dojke. Takav postupak omogućuje uzimanje većeg broja uzoraka koristeći rotaciju sonde, uz istodobnu eliminaciju problema krvarenja koji se javlja kod širokoiglene biopsije uz uporabu pištolja. Ovim mehanizmom se može prikupiti veći volumen tkiva zbog čega pozicioniranje igle nije tako presudno kao kod standardne biopsije. Igle za vakuum-asistiranu biopsiju su dimenzija 14, 11 ili 9 (8) gaugea, a o širini igle ovisi aspirirani volumen. Uzorkovanje većeg volumena tkiva osobito je korisno u lezija visokog rizika koje su nerijetko smještene u neposrednoj blizini malignih tvorbi. Uzimanje većeg broja uzoraka smanjuje mogućnost lažno negativnog nalaza, odnosno povećava vjerojatnost uzorkovanja areala većeg malignog potencijala. Tipičan primjer je atipična duktalna hiperplazija u čijoj se neposrednoj blizini često nalazi duktalni in situ karcinom ili invazivni karcinom. Kod vakuum asistirane biopsije čini se da je optimalno uzeti 12 cilindara tkiva iz jedne lezije, bez obzira na njene mamografske karakteristike. Naime, niti kod standardnog uzimanja 20 uzoraka ne može se izbjeći podcjenjivanje malignog potencijala lezije [3]. Najčešće se radi o mikrokalcifikacijama na mamogramu koje se pomoću vakuum asistirane biopsije mogu većinom ili čak potpuno odstraniti. Vakuum-asistirana biopsija dojke omogućuje veću stopu odstranjenja mikrokalcifikacija, manje ponavljanje i manju mogućnost nižeg stupnjevanja atipične duktalne hiperplazije i duktalnog in situ karcinoma u usporedbi s automatskim pištoljima kod stereotaksijske metode. Međutim, kod sonografski vođene biopsije dojke, prednost VABB nije potvrđena, vjerojatno zbog drugačijih indikacija, odnosno različitog tipa ciljnih lezija [4].

Glavni nedostatak vakuum-asistirane biopsije je cijena koštanja postupka kojoj pridonose skupi jednokratni nastavci za biopsijsku iglu. Ukupna cijena čitavog postupka je oko deset puta veća u odnosu na biopsije pomoću pištolja. Ukoliko se lezija odstrani u cjelini, odnosno bez promjena vidljivih slikovnim metodama, potrebno je umetnuti metalnu kopču za markaciju mjesta biopsije koja služi kao vodilja u slučaju potrebe za kirurškom ekscizijom suspektnog područja. Nakon postavljanja kopče u tkivo dojke potrebna je provjera njegova položaja slikovnim tehnikama na-

kon dekompresije dojke. Naime, opisani su značajni pomaci u odnosu na mjesto biopsije. Noviji biopsijski instrumenti koji se pojavljuju na tržištu (ABBI) omogućit će eksciziju većih volumena tkiva u jednom aktu [1].

Sonografski vođena biopsija dojke

Sonografski vođena biopsija dojke širokom iglom debljine 14 gaugea je pouzdana metoda za histološku evaluaciju tumora dojke. Korelacija slikovnog prikaza i patohistološkog nalaza te praćenje bolesnika s benignim rezultatom biopsije su neophodni za uspjeh biopsijskog programa [5]. Oprema potrebna za ultrazvučno vođenu biopsiju dojki je dostupna svim zdravstvenim ustanovama, zbog čega je sonografski vođena biopsija najčešće korištena biopsijska tehnika. Pogodne su linearne sonde viših frekvencija (najmanje 7,5 MHz) koje daju sliku visoke rezolucije. Ultrazvukom se izvrsno prikazuju mekotkivne lezije i distorzije parenhima, dok je detekcija mikrokalcifikacija manje pouzdana. Promatranje penetracije igle u stvarnom vremenu i vođenje vrha igle ka suspektnoj leziji predstavljaju najveću prednost ove metode. Iako postoje nastavci za sonografsku biopsiju na sondama, većina koristi «free-hand» tehniku koja omogućuje pristup leziji usporedno s torakalnom stijenkom čime se izbjegava mogućnost ozljede grudnog koša ili pluća, odnosno srca. Stoga je sonografija metoda prvog izbora za biopsiju svih lezija dojki koje su ovom metodom vidljive. To su u pravilu sve mekotkivne tvorbe i manji dio ovapnjenja. Suspektne mikrokalcifikacije su rijetko sonografski vidljive (oko jedne četvrtine), ali kada se prikažu mogu se pouzdano bioptirati pod vodstvom ultrazvuka, češće su maligne i povezane sa invazivnim rakom dojke u usporedbi s onima koje su vidljive samo mamografijom [6].

Kod sonografski vođene širokoiglene biopsije koristi se lokalna anestezija kože, potkožja i tkiva dojke sve do ciljne lezije. Treba izbjegavati injiciranje zraka koji bitno smanjuje vidljivost lezije unutar tkiva [1]. Važno je paziti na sterilnost čitavog postupka, učiniti ograničenu inciziju kože te predvidjeti put biopsijske igle usporedno sa uzdužnom osi sonde i po mogućnosti usporedno s torakalnom stijenkom zbog izbjegavanja ranije navedenih komplikacija. U idealnom položaju prije uzorkovanja vrh igle mora biti neposredno uz rub lezije ili 1 cm proksimalnije od središta ako se radi o većem arealu. Broj uzoraka ne smije biti manji od 4, po mogućnosti iz različitih dijelova lezije [2]. Potrebno je slikom dokumentirati položaj igle prije i nakon okidanja biopsijskog pištolja za svaki uzorak.

Stereotaksijski (mamografski) vođena biopsija dojke

Oprema za stereotaksijsku biopsiju omogućuje izračun položaja suspektne lezije nakon radiografije dojke pod različitim kutovima. Pomak cijevi obično iznosi 15° u smjeru X osi na obje strane od početnog neutralnog položaja. Temeljem para-

laksijskog pomaka lezije označene na dvjema projekcijama, kompjutor izračunava koordinate ulaznog mjesta i dubinu do lezije. S obzirom na duže trajanje postupka, problem može predstavljati pomak bolesnice od inicijalne mamografije do inzercije biopsijske igle, što može biti razlog pogrešnog mjesta uzimanja uzorka. Kako bi osigurali potpuno miran objekt, neki koriste posebno konstruirane mamografske stolove na kojima bolesnica leži trbuhom prema podlozi, a dojka koja se treba bioptirati prominira kroz poseban otvor prema dolje. Ispod stola je ugrađen biopsijski sustav kojim se postiže visoka točnost uzimanja uzorka. Radi se o vrlo skupim uređajima koji su rezervirani za referalne centre. Osim toga, posebno konstruirani biopsijski uređaji se ne mogu istodobno koristiti za standardnu mamografiju. Zbog bolje iskoristivosti prostora u kojem je smješten takav uređaj stol se može koristiti kao ležaj za ultrazvučnu dijagnostiku, odnosno vršiti sinkronizirana biopsija dojki pod vodstvom ultrazvuka i mamografije u istoj prostoriji. Treba napomenuti da ovako konstruirani biopsijski stolovi ne dopuštaju pristup stražnjem, prepektoralnom segmentu dojke. Zbog svega navedenog, u Hrvatskoj se većina opredjelila za nadogradnju postojećih mamografskih uređaja opremom za stereotaksijsku markaciju, odnosno biopsiju čime se postiže mnogo bolja iskoristivost uređaja. Sjedeći položaj bolesnice može dovesti do vazovagalne reakcije i treba se zamijeniti ležećim položajem u posebnom stolcu kad god je to moguće. Stereotaksijskom biopsijom se histološki verificiraju suspektne nakupine mikrokalcifikacija u dojkama koje nisu vidljive ultrazvukom. Ukoliko se oslikavanje vrši na film-folijskim sustavima, potrebno je 3 do 5 minuta za dobivanje slike, dok digitalni mamografski sustavi omogućuju skraćenje vremena na ispod 20 sekundi. Nakon provedene biopsije potrebno je učiniti radiogram dobivenih tkivnih uzoraka i utvrditi ili isključiti postojanje mikrokalcifikacija u njima. Digitalna radiografija može bitno ubrzati stereotaksijsku biopsiju kada se uzme u obzir da su potrebna barem tri mamograma tijekom stereotaksijskog postupka: inicijalni mamogram za pozicioniranje dojke, par snimaka sa stereotaksijskim pomakom te radiogram nakon postavljanja igle za biopsiju prije uzimanja uzorka. Međutim, prostorna rezolucija digitalnih sustava još uvijek je slabija u usporedbi sa mamografskim filmom usprkos razvoja sve kvalitetnijih detektora. Diskretni, mamografski jedva vidljivi kalcifikati mogu na digitalnoj slici biti potpuno neuočljivi.

Ispravno pozicioniranje je ključno za uspjeh stereotaksijski vođene biopsije dojke. Naime, suspektnu leziju je potrebno mamografski prikazati kroz ograničeni otvor na kompresijskoj ploči, snimati sa nagibom rendgenske cijevi u dva smjera te manualno označiti suspektnu leziju na mamogramu koristeći poseban uređaj za izračun položaja lezije. Treba nastojati da lezija na inicijalnom mamogramu bude što bliža sredini biopsijskog otvora. Također je važno odabrati najkraći mogući put od kože do ciljne lezije i prema tome unaprijed odrediti početni nagib rendgenske cijevi. Debljina tkiva dojke koje će se bioptirati mora biti i nakon kompresije dostatna za

prolaz biopsijske igle. To može predstavljati problem kod manjih dojki ili kod lezija u blizini mamile. Potrebno je učiniti najmanje jedan set slika prije i poslije okidanja biopsijske igle za adekvatnu dokumentaciju postupka stereotaksijske biopsije. Određivanje broja tkivnih uzoraka ovisi o karakteristikama ciljne lezije. Za mekotkivne tvorbe obično se uzima 5 uzoraka, dok kod kalcifikacija u pravilu treba povećati broj uzoraka da bi se postigla odgovarajuća dijagnostička točnost [7]. Na radiogramu tkivnih uzoraka, najmanje jedan cilindar mora sadržavati kalcifikacije [8]. Biopsija nakupine mikrokalcifikacija bez dokaza mikrokalcifikacija u uzorku je neadekvatna. Tkivni uzorci se mogu postaviti na magnifikacijsku ploču i snimati s uvećanjem uz podešavanje jakosti struje i napona na minimalne dopuštene vrijednosti. Kod vakuum-asistirane biopsije, kada postoji mogućnost potpunog odstranjenja ciljne lezije, potrebno je učiniti kontrolni mamogram nakon aspiracije tkivnih uzoraka dok je vrh igle u ciljnom tkivu te postaviti lokalizacijsku kopču u istom aktu, ako je potrebno. Nakon završetka postupka i dekompresije dojke potrebna je mamografija u dva smjera zbog provjere položaja kopče.

Biopsija dojke pod kontrolom magnetske rezonancije

Biopsija dojke može se izvršiti pod vodstvom magnetske rezonancije, no to je složen postupak kojeg treba rezervirati za referalne centre s obzirom na kompetencije operatera i cijenu koštanja opreme. Potrebno je postaviti MR-kompatibilnu rešetku neposredno uz dojku dok je bolesnica u ležećem položaju na trbuhu, a dojka je smještena u odgovarajućoj zavojnici. Ovu biopsiju treba ograničiti na one lezije koje nisu vidljive niti jednom slikovnom tehnikom osim magnetske rezonancije.

Biopsija dojke pod vodstvom magnetske rezonancije se može izvoditi koristeći koaksijalnu iglu kompatibilnu sa MR uređajem za ciljanje suspektne lezije i čeličnu iglu za uzimanje uzorka izvan kućišta uređaja [9]. Vakuum-asistirana biopsija iglom debljine 9 gaugea pod vodstvom magnetske rezonancije u novije vrijeme vrlo uspješno zamjenjuje lokalizacijske tehnike s otvorenom kirurškom biopsijom [10,11].

Kontrola kvalitete u jedinicama za biopsiju dojki

Osiguranje kvalitete postupka biopsije dojke je neophodno za svaku dijagnostičku jedinicu koja se takvom dijagnostikom želi baviti. Uspostava sustava kontrole kvalitete iziskuje određeno vrijeme i upornost, ali samo se na taj način može pratiti standarde koji su propisani u stručnoj literaturi. Kontrola kvalitete se dijelom odnosi na aparaturu, a provode je medicinski fizičari i radiološki tehnolozi. Međutim, jednako je važna kontrola ishoda biopsije za koju je neophodna revizija histoloških nalaza, usporedba sa nalazom slikovne dijagnostike te praćenje bolesnica u zadanom vremenskom razdoblju. Dijagnostička jedinica i radiolog koji interpretira nalaze slikovne dijagnostike dojke te klasificira lezije dojki i odlučuje o potrebi za

biopsiju može poboljšati svoj rad samo ako redovno dobiva povratnu informaciju o ishodu biopsije i sustavno prati bioptirane bolesnice. Kriteriji za procjenu kvalitete dijagnostičke jedinice za biopsiju dojke obuhvaćaju nedijagnosticirani rak, podcjenjivanje stupnja malignosti bioptirane lezije, potrebu za ponovnom biopsijom (neposrednom ili odgođenom) i komplikacije. Rak dojke se može propustiti čak i korištenjem najsuvremenije tehnologije [12]. Dijagnostička jedinica mora imati dovoljan broj postupaka na godišnjoj razini, odgovarajuću pozitivnu prediktivnu vrijednost raka dojke i stopu komplikacija koja ne prelazi zadane limite. U nekim zemljama uvedena je posebna akreditacija za takve jedinice.

Ishod biopsije dojke može biti maligni tumor, lezija visokog rizika i benigna lezija, primjerice fibroadenom, nekroza masnog tkiva ili fibrocistične promjene. Posebnu pozornost treba obratiti na lezije visokog rizika kojima pripadaju atipična duktalna hiperplazija (ADH), lobularne neoplazije, papilarne lezije i radijalni ožiljci. U tih se lezija može očekivati povećanje gradusa kod ponovljene biopsije ili kirurškog zahvata jer se sa različitom učestalošću nađu u neposrednoj blizini malignih tumora. Tako se kod ADH nađene prilikom vakuum-asistirane biopsije vođene magnetskom rezonancijom na kirurškom zahvatu dijagnosticira karcinom čak u 38% bolesnica [13]. Papilarne lezije i lobularne neoplazije nađene kod histološke biopsije također zahtijevaju kiruršku eksciziju [14,15].

Literatura

[1] Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance, and accreditation for imaging-guided breast biopsy procedures. Radiol Clin North Am 2000;38:773-89

[2] Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, et al. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? Radiology 2003;226:779-82

[3] Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M, et al. Stereotactic 11-gaugea vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. Radiology 2004:897-903

[4] Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. Am J Roentgenol 2003;180:347-51

[5] Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Sonographically guided 14-gaugea core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. Am J Roentgenol 2008;190:202-7

[6] Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. Am J Roentgenol 2003;180:941-8

[7] Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic 14-gaugea breast biopsy: How many specimens are needed? Radiology 1994;192:793-5

[8] Liberman L, Evans WP III, Dershaw DD, et al. Radiography of microcalcifications in stereotaxic mammary core biopsy specimens. Radiology 1994;190:223-5

[9] Lehman CD, Eby PR, Chen X. MR-imaging guided breast biopsy using a coaxial technique

[10] Liberman L, Bracero N, Morris E, et al. MRI-guided 9-gaugea vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. Am J Roentgenol 2005;185:183-93

[11] Orel SG, Rosen M, Mies C, et al. MR imaging-guided 9-gaugea vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. Radiology 2006;238:54-61

[12] Jackman RJ, Rodriguez-Soto J. Breast microcalcifications: retreival failure at prone stereotactic core and vacuum breast biopsy - frequency, causes, and outcome. Radiology 2006;239:61-70.

[13] Liberman L, Holland AE, Marjan D, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gaugea vacuum-assisted breast biopsy. Am J Roentgenol 2007;188:684-90

[14] Shin HJ, Kim HH, Kim SM, et al. Papil lary lesions of the breast diagnosed at percuteneous sonographically guided biopsy: comparison of sonographic features and biopsy methods. Am J Roentgenol 2008;190:630-6.

[15] Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. Am J Roentgenol 2008;190:637-41.

UDK 618.19-006-07:616-073.9
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

ULOGA MAGNETSKE REZONANCIJE DOJKE PRIJE OPERACIJE KARCINOMA S OČUVANJEM DOJKE

Boris Brkljačić, Gordana Ivanac, Ana Hrkać Pustahija, Renata Huzjan-Korunić, Igor Čikara

Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB «Dubrava», Zagreb

Sažetak

Prava vrijednost magnetske rezonancije (MRI) u dijagnostici bolesti dojke još je predmet brojnih istraživanja. MRI se koristi za: (1) pacijentice sa silikonskim implantatima; (2) pacijentice koje su imale parcijalnu resekciju dojke, te je potrebno razlikovati ožiljak od lokalnog recidiva tumora; (3) pacijentice koje imaju metastaze u aksilarne limfne čvorove iz nepoznatog primarnog tumora, a tumor dojke se ne uočava na mamografiji i ultrazvuku; (4) prijeoperativno za bolesnice s dijagnosticiranim karcinomom dojke radi procjene proširenosti tumora, te utvrđivanja multifokalnosti/multicentriciteta i bilateraliteta; (5) u probiru žena s visokim rizikom za karcinom dojke. Uloga MRI u žena prije operacije karcinoma s očuvanjem dojke se uvelike istražuje, a rezultati u publiciranim studijama su relativno kontroverzni: Iznose se suvremeni stavovi iz literature i rezultati iz naše prakse.

Ključne riječi: Magnetska rezonacija (MRI), karcinom dojke, operacije s očuvanjem dojke

Dijagnostika karcinoma dojke ima slijedeće ciljeve

(A) Kod asimptomatskih bolesnica slikovne metode se upotrebljavaju u probiru za rano otkrivanje karcinoma dojke. Jedina metoda koja je danas upotrebljiva za probir zdravih žena je mamografija, jer je djelotovornost mamografskog probira u smanjenju mortaliteta za 20-50% ranim otkrivanjem karcinoma dojke dokazana brojnim studijama [1-4]. Ultrazvuk se ne smatra pogodnim za probir jer ne može pouzdano prikazati mikrokalcifikacije, koje se nalaze u preko 80% duktalnih karcinoma in situ (DCIS) (4). Pri screeningu žena visokog rizika nužno je upotrebljavati magnetsku rezonanciju, kao što su pokazale novije studije [1].

(B) Kod klinički simptomatskih bolesnica, i kod onih s abnormalnim nalazom pri screeningu [BIRADS 3,4,5], indicirana je dodatna obrada kako bi se lezije karak-

terizirale i otkrile eventualne dodatne lezije. To obuhvaća dodatne mamografske projekcije, magnifikaciju, ultrazvučni pregled, MRI, perkutanu punkciju i/ili biopsiju [1-6].

(C) Kod utvrđenog nalaza koji indicira operacijski zahvat, slikovne dijagnostičke metode se koriste za prijeoperativni staging, koji uključuje procjenu proširenosti tumora, prikaz ili isključivanje multifokalnosti ili multicentričnosti, procjenu prisustva tumora u drugoj dojci, te procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova [1-6].

Uloga slikovnih metoda u dijagnostici karcinoma i ostalih patoloških promjena dojke je vrlo značajna. Mamografija i ultrazvuk rutinski se koriste vrlo široko u kliničkoj praksi, a u indiciranim slučajevima se treba koristiti i magnetska rezonancija. Pri tom je posebno važno spomenuti da postoji posebna skupina žena s visokim rizikom razvoja karcinoma dojke. Žene koje su BRCA-1 i BRCA-2 pozitivne, žene čija majka ili bliska rođakinja ima karcinom dojke, žene koje su izlagane terapijskom ionizirajućem zračenju u području toraksa (npr. liječenje Hodgkinove bolesti), kao i žene s prethodno dijagnosticiranim DCIS, LCIS, atipičnom duktalnom hiperplazijom, te žene kod kojih je učinjena konzervativna operacija karcinoma dojke imaju povećan rizik razvoja karcinoma dojke. Kod tih je žena indiciran godišnji skrining, i to bar 10 godina ranije od dobi u kojoj je primjerice majka imala karcinom dojke (ali ne prije 25 godina života), a novija istraživanja pokazuju osobitu korist skrininga magnetskom rezonancijom kod takvih žena [1-8].

MRI dojke se radi unazad dvadesetak godina, s time da se u posljednje vrijeme primjena izrazito širi. Tome je doprinio veliki napredak na području tehnologije MR. MRI dojke se mora raditi na supravodljivim uređajima visoke snage magnetskog polja (1.5-3 T), uz korištenje posebnih obostranih zavojnica za dojke (breast coils), te uz i.v. aplikaciju paramagnetskih kontrastnih sredstava. Treba aplicirati 0.1-0.2 mmola Gd-kelata po kg tjelesne težine pacijentice. Debljina sloja ne smije biti veća od 3 mm. Najvažnije je raditi niz brzih T1-mjerenih postkontrastnih sekvenci visoke rezolucije, koje se suptrahiraju s prekontrastnim T1-mjerenim snimkama. Postoji mogućnost i 2D i 3D prikaza, te prikaza sa i bez masne supresije. Ali u svakom slučaju je nužna primjena kontrasta, brze postkontrastne suptrakcijske sekvence, zavojnice za dojku i uređaj od barem 1.5T [7]. MRI dojke uz primjenu kontrasta je najosjetljivija slikovna metoda u otkrivanju patologije u dojci, te može kao dodatna metoda značajno povećati osjetljivost mamografije i ultrazvuka u otkrivanju patologije u dojci u probranoj skupini pacijentica. No, nedostatak MRI je taj da ima nisku specifičnost [7,8].

Dijagnoza promjena u dojci se na MRI temelji dijelom na analizi morfologije lezija, no najvažniji parametar je prikaz patološke vaskularizacije lezija, odnosno pojačanog nakupljanja kontrasta u lezijama. Iako je MRI vrlo osjetljiva metoda, problem je relativno niska specifičnost, koja je posljedica činjenice da se nakupljanje kontrasta uočava i u brojnim benignim lezijama, te je MRI inferiorna ciljanoj biopsiji u razlikovanju benignih i malignih lezija [7,8]. Pri interpretaciji MRI nalaza nužno

je rabiti točno određene MR-BIRADS kriterije [9,10]. Noviji radovi navode da se MRI mogu uočiti i mnogi duktalni karcinomi in situ bez mikrokalcifikacija, koji se ne vide niti na mamografiji, niti na UZV. Međutim, poznato je da se oko 10% karcinoma ne vidi na MRI i stoga uvijek treba u procjeni koristiti sve tri slikovne metode, mamografiju, ultrazvuk i MRI, i međusobno ih korelirati [8,10,11].

Danas se MRI koristi za: (1) pacijentice sa silikonskim implantatima; (2) pacijentice koje su imale parcijalnu resekciju dojke, te je potrebno razlikovati ožiljak od lokalnog recidiva tumora; (3) pacijentice koje imaju metastaze u aksilarne limfne čvorove iz nepoznatog primarnog tumora, a tumor dojke se ne uočava na mamografiji i ultrazvuku; (4) kod žena s dijagnosticiranim karcinomom dojke prijeoperativno radi procjene proširenosti tumora i utvrđivanja multifokalnosti/multicentriciteta i bilateralnosti; (5) u probiru žena s visokim rizikom za karcinom dojke. Stvarna vrijednost MRI u dijagnostici bolesti dojke još je predmet brojnih istraživanja [8-11]. Jednako tako, relativno je kontroverzna uloga MRI pri operacijama karcinoma dojke s poštedom dojke.

Postoji više radova koji ukazuju na vrijednost MRI prije operacija s poštedom dojke [12-19]. Pokazano je da MRI može prikazati žarišta tumora i bolje procijeniti proširenost i in situ i invazivnih karcionoma dojke, u slučajevima kada se ta žarišta ne vide ni na ultrazvuku ni na mamografiji. Osjetljivost MRI u otkrivanju invazivnog karcinoma je preko 90%, a specifičnost oko 70%. Kod DCIS je osjetljivost bolja nego što se smatralo u početku primjene MRI – MRI otkriva gotovo sve DCIS visokog gradusa i mnoge DCIS umjerenog gradusa, koji u pravilu pokazuju krivulje nakupljanja kontrasta jednake, ili slične invazivnim karcinomima. Većina DCIS niskog gradusa mogu pokazivati benigni tip dinamičke krivulje, a uočavaju se na MRI kao nespecifične zone nakupljanja linearne (duktalne) i segmentalne distribucije [12]. Smatra se da je ukupna osjetljivost MRI za prikaz svih DCIS oko 60-80%. Posebno su značajni oni DCIS koji nemaju mikrokalcifikacije i koji se ne mogu vizualizirati mamografski. Smatra se da su ti tumori češći kod mladih žena, koje imaju visoki rizik razvoja karcinoma dojke (npr. BRCA 1 i BRCA 2 pozitivne žene), a ti se tumori mogu vidjeti samo na MRI [6,7]. Nažalost dio se tumora ne vidi. Poznato je da niti jedna slikovna metoda ne može otkriti dio malignih lezija i malignih žarišta. MRI u pravilu otkriva žarišta veća od 5 mm, iako s niskom specifičnošću, što je bitno bolje od MMG i UZV [12].

Multicentrična studija IBMC, provedena u S.A.D., kod 426 žena, pokazala je da se uporabom MRI preoperativno otkriva u 18% bolesnica dodatna žarišta, a 22% ovih dodatnih lezija su žarišta in situ karcinoma [13].

Suvremeni kirurški pristup karcinomu dojke je da se karcinom odstrani u cijelosti, po mogućnosti pri prvoj operaciji, te o proširenosti procesa ovisi tip operacijskog zahvata [1,2,6]. U nizu studija analizirano je da li MRI ima dodatnu vrijednost u usporedbi s mamografijom, ultrazvukom i kliničkim nalazom, odnosno u koliko

se slučajeva modificira terapijski postupak na temelju nalaza MRI, te koje bolesnice imaju koristi od preoperacijske MRI. U brojnim studijama, na oko 2000 bolesnica s karcinomom, MRI je uspoređivana s mamografijom i ultrazvukom [12-19]. Uočen je vrlo širok raspon utjecaja nalaza MRI dojki na promjenu terapijskog postupka, i to od 13% do 64%, no u većini slučajeva se navodi da se terapijski postupak temeljem prijeperativne MRI mijenja u 20%-35% žena s karcinomom dojke [7,12]. Dakle radi se o velikim brojevima. Razlike u raznim studijama ovise i o selekciji bolesnica, jer se u nekim studijama uključuju i bolesnice s benignim lezijama, a u nekima samo bolesnice s prethodno histološki dokazanim karcinomom. U nekim studijama dominiraju invazivni karcinomi, a u nekima samo DCIS. Također su korišteni različiti MRI protokoli i različiti kriteriji za dijagnosticiranje patologije, a i različito je korišten ultrazvuk nakon MRI. Heywang-Kobrunner i koautori navode da se na temelju nalaza MRI modificira kirurški postupak u čak 12-32% karcinoma dojke, a u prosjeku u 20% [12]. Uglavnom se radi o proširenijoj resekciji jer se na MRI uočava veća proširenost tumora nego pri MMG i UZV, ili o mastektomiji zbog multicentričnog tumora. IBMC studija je pokazala da su kod 18% žena s dokazanim karcinomom preoperacijskom MRI otkrivene dodatne lezije udaljene preko 2 cm od najvećeg tumora, a ta se žarišta tumora bez MRI ne bi uključila u područje koje se ekscidira pri operacijskom zahvatu [13]. Više autora je opisalo i da MRI može otkriti kontralateralnu okultnu bolest u 2-6% bolesnica s karcinomom dojke [7,14,15,17].

Lažno negativni nalazi na MRI postoje, ali MMG i UZV prikazuju većinu patoloških promjena koje se ne vide na MRI. Puno veći problem je u tome što se zbog niske specifičnosti MRI otkriva i 3-30% lažno pozitivnih žarišta, koja zahtijevaju dodatne perkutane ili otvorene biopsije, ili širu eksciziju lezija zbog pogrešno procijenjene proširenosti karcinoma [12]. U pravilu se preporučuje da lezije otkrivene u drugoj dojci ili multicentrične lezije u istoj dojci prikazane na MRI zahtijevaju dodatnu patohistološku procjenu. U centrima gdje postoje takve mogućnosti rade se biopsije pod nadzorom MRI, a u našim uvjetima radi se „second-look" ciljani ultrazvučni pregled i biopsije pod nadzorom UZV. No oko 30% lezija uočava se samo na MRI, te se te lezije mora i bioptirati pod nadzorom MRI, ili se preporučuje praćenje u kraćem intervalu, odnosno ponovna MRI; problem je što preporuka za ponavljanjem MRI unutar 2-3 mjeseca kod žena izaziva veliku anksioznost [12]. Neki autori ipak smatraju da je vrlo mali rizik maligniteta u lezijama uočljivim samo na MRI, a to je i naše iskustvo, iako na relativno malom broju bolesnika.

Najviša proporcija stvarno pozitivnih u odnosu na lažno pozitivne nalaze može se očekivati kod bolesnica s dokazanim lobularnim invazivnim karcinomom i kod bolesnica s mamografski vrlo gustim dojkama i povišenim rizikom za karcinom. Poznato je da su invazivni lobularni karcinomi često multifokalni i multicentrični, a mamografija i ultrazvuk imaju vrlo ograničenu točnost u prikazu proširenosti ovih tumora, jer su teško uočljivi i na MMG i na UZV [1,2,12]. Smatram da kod bolesnica

s dijagnosticiranim ILC svakako treba preoperativno učiniti MRI. Kod vrlo gustih dojki poznato je da mamografija ima nisku osjetljivost za otkrivanje karcinoma, pa se kod ACR tipa IV dojki mamografijom otkriva ispod 50% karcinoma [3,4]. Jasno je da je potencijalna uloga MRI u takvim dojkama puno veća.

Nema jasnih podataka o utjecaju MRI na poboljšanje preživljavanja ili smanjenje stope recidiva karcinoma, a u literaturi se raspravlja o mogućem pretjeranom liječenju (tzv. overtreatment) i potrebi za odgovarajućim biopsijama MRI uočenih lezija.

Pred nekoliko mjeseci je na internetu objavljena prezentacija L. W. Thurnbul, iz „Centre for MR Investigations" u Hull, UK, koja je prosincu 2008 na 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium iznijela rad pod naslovom „The UK NIHR Multicentre Randomised COMICE Trial of MRI Planning for Breast Conserving Treatment for Breast Cancer" [20]. U istraživanju je bilo uključeno 1623 pacijentice; sve su imale dokazani primarni karcinom dojke, prošle su mamografiju, ultrazvuk i biopsiju. 816 žena je imalo MRI prije operacije, a ostale nisu imale MRI. 91.9% onih koje su imale MRI i 97.5% onih koje nisu imale MRI su kao inicijalni operacijski zahvat imale široku lokalnu eksciziju. Ostale žene su imale mastektomiju. Stopa reoperacija nakon 6 mjeseci bila je 18.8% kod žena koje su imale MRI, a 19.3% kod žena koje nisu imale MRI (P = .7691). Pozitivna prediktivna vrijednost MRI za reoperaciju bila je 61.8%, a negativna prediktivna vrijednost 83.7%. Sveukupno, otkriveno je 39 (4.8%) dodatnih lezija u dojkama magnetskom rezonancijom, a MRI je prikazala samo 25 (3.1%) lezija manjih od 5 mm u promjeru. Promjena u načinu liječenja bolesnica na temelju nalaza MRI opažena je u 50 od 816 žena (6.1%), a u 14 od 50 žena (28%) histopatološki nije potvrđena multifokalna bolest koja je zahtijevala reoperaciju. U periodu praćenja od 3.1 godine (medijan) stopa preživljavanja bez relapsa bolesti (tzv. disease-free survival) bila je 93.9% za žene koje su imale MRI i 96.5% za žene koje nisu imale MRI; razlika nije statistički značajna. Nije uočena značajna razlika u stopi psihološkog stresa između žena koje su imale MRI i biopsiju i koje nisu imale MRI; no čak 24% pacijentica koje nisu imale MRI iskazale su anksioznost jer nisu imale MRI. Istraživači su zaključili da MRI nije pružila značajnu korist u usporedbi s konvencionalnim pristupom (mamografija, ultrazvuk, biopsija) u lokoregionalnom stagingu ovih žena i nije smanjila stope reoperacija [20].

Ovi rezultati nisu u suglasju s većinom publiciranih studija, a najnovija studija Siegmana i koatura iz Tuebingena, iako na malom broju bolesnica, pokazala je da je preoperacijska MRI dojki bila korisna kod 30% bolesnica s primarnim karcinomom dojke, te da je promjena u kliničkom postupanju nezavisna od gustoće dojke i histološkog tipa tumora [21].

Objašnjenje za različite rezultate u pojednimi studijama, a osobito u multicentričnim studijama, vjerojatno leži u činjenici da su u nekim studijama korišteni i neadekvatni uređaji, snage magnetskog polja ispod 1.5T, da je bila nedovoljna ekspertiza radiologa u analizi MRI dojke, da su generirane neadekvatne sekvence i

da na uređajima rade nedovoljno educirani tehničari, a vrlo je raznolika i selekcija pacijentica.

U svakom slučaju, većina studija je pokazala da su MRI, mamografija i ultrazvuk komplementarne metode, te da u kombinaciji pružaju najbolju osjetljivost za otkrivanje i vrlo malih karcinoma dojke. No poznato je da se ukupna specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost preoperativne slikovne obrade smanjuju kombiniranom uporabom većeg broja metoda [12].

MRI omogućuje točniji prikaz i otkivanje većeg broja lezija, te točniju procjenu proširenosti lezija u dojkama. Niti MRI, niti MMG, niti UZV ne mogu otkriti sve tumore dojke [13-19].

Lezije koje se otkrivaju na MRI mogu se većim dijelom prikazati na ciljanom, tzv. second-look ultrazvuku, usmjerenom točno na područje dojke gdje je patologija uočena na MRI. U pravilu se veće MRI lezije uočavaju na second-look UZV, a i većina malignih lezija se uočava na second-look UZV. Mi uvijek radimo second-look UZV nakon što se na MRI uoče suspektne lezije po morfološkom i/ili dinamičkom kriteriju, te sve lezije uočene na UZV bioptiramo pod nadzorom UZV. Male, točkaste lezije uočene samo na MRI, koje se ne mogu uočiti na UZV samo pratimo, jer ionako nemamo tehničkih uvjeta za MRI vođene biopsije. Ukoliko na kontrolnoj MRI više nema vidljive lezije jasno je da se radilo o benignim promjenama. Treba uzeti u obzir i činjenicu da se sve sitne lezije ne moraju nužno otkriti na patohistološkim presjecima, jer se ne rade nužno i rutinski tanki presjeci i kompletna histološka analiza ekscidiranog tkiva [12].

Posebno treba naglasiti da u literaturi nije jasno dokazana korist za pacijenta od odstranjenja dodatnih fokusa kod karcinoma dojke uočenih niti na MRI, niti na mamografiji, iako se smatra da se sve mamografski suspektne lezije treba operativno odstraniti pri prvom operacijskom zahvatu. Treba uzeti u obzir da se sitni maligni fokusi u dojci mogu eliminirati poslijeoperacijskom radioterapijom, čak ako se i ne odstrane u prvom aktu [17,18].

Zbog svih navedenih ograničenja, i velikog broja dodatnih fokusa nakupljanja kontrasta uočenih na MRI, te činjenice da se u našim uvjetima ne mogu raditi biopsije pod nadzorom MRI, smatram da je nužno rutinski raditi second-look UZV. Ako se lezije ne uoče na second-look UZV vjerojatno je razumno ponoviti MRI u slijedećih tri mjeseca. Lezije uočene na ciljanom UZV treba bioptirati pod nadzorom UZV. Sudeći prema podacima iz literature i prema našem iskustvu od 18 mjeseci i preko 250 pregledanih žena s karcinomom, smatramo da je prijeoperativni MRI dojki kod bolesnica s dokazanim karcinomom dojke (dokazanim mamografski i ultrazvučno te biopsijom pod nadzorom UZV ili MMG) svakako razumno raditi kod invazivnog lobularnog karcinoma i kod žena s gustim dojkama, kod kojih je mamografski i ultrazvučno vrlo teško prikazati dodatne fokuse tumora, kao i kod žena koje imaju dokazan karcinom a imaju i visoki obiteljski rizik za karcinom. Vjerojatno je korisno

raditi prijeoperativni MRI i kod svih mlađih žena s karcinomom, pogotovo u dobi ispod 50 godina. Kod starijih žena, s mamografski involutivno promijenjenim dojkama (ACR tip I i II), i s mamografski i ultrazvučno jasno vidljivim monocentričnim karcinomom (osobito DIC) nismo opazili da se na MRI uočava dodatne fokuse koji se ne vide na MMG i UZV u značajnom broju.

Literatura

[1] Brkljačić B., Brnić Z. Dojka U: Radiologija. Zagreb, Medicinska naklada 2007; pp.349-362.

[2] Brkljačić B, Čikara I, Ivanac G, Huzjan-Korunić R. Uloga mamografije u probiru za otkrivanje ranog i nesimptomatskog raka dojke. Zbornik radova XVIII Znanstvenog sastanka «Bolesti dojke», HAZU, Zagreb, 25. rujan 2008. pp. 53-66.

[3] Heywang-Koebrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. Stuttgart, Thieme, 2001.

[4] Andersson I. Breast cancer screening with mammography. Breast Care 2007;2:4-5.

[5] Brkljačić B. Dojka i bolesti dojke. U: Šimunić V. i sur. Ginekologija. Naklada Ljevak, Zagreb, 2001; 497-507.

[6] American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2003. Atlanta: American Cancer Society, 2003.

[7] Kuhl C. Current status of breast MRI: clinical applications. Radiology 2007;244(3):672-691.

[8] Kuhl C. Current status of breast MRI: choice of techinique. Radiology 2007;244(2):356-376.

[9] ACR-BIRADS. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Hricak H, Liberman L, Huzjan-Korunić R, Brkljačić B (Ur). Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Merkur a.b.d., 2006; 563 str.

[10] Brkljačić B, Huzjan-Korunić R, Ivanac G, Čikara I. BIRADS klasifikacija i najčešće pogreške u klasifikaciji – postupak nakon mamografskog probira. U: Janković S (Ur.) Mamografski probir raka dojke: Organizacija, rani rezultati i kontrola kvaliteta. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2008; pp. 87-96.

[11] Kuhl CK, Kuhn W, Schild H. Management of women at high risk for breast cancer: new imaging beyond mammography. Breast 2005;14:480-6.

[12] Heywang-Köbrunner, Möhrling D, Nährig J. The role of MRI before breast conservation. Semin Breast Dis 2007;10:137-144.

[13. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. J Surg Oncol 2005;92:32-38.

[14] Liberman L, Mason G, Morris EA, et al. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. Am J Roentgenol 2006;186:426-430.

[15] Kuhl CK, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? Breast 2007;16:S34-44.

[16] Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. Am J Roentgenol 2003;181: 655-662.

[17] Tillmann GF, Orel SG, Schnall MD. Effect of breast MRI on the clinical management of women with early stage of breast carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:3413-23.

[18] Fischer U, Zachariae O, Baum F. The influence of preoperative MRI oft he breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 2004;14:1725-31.

[19] Wiener JI, Schilling KJ, Adami C. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. Am J Roentgenol 2005;184:878-86.

[20] Thurnbull LW. The UK NIHR Multicentre Randomised COMICE Trial of MRI Planning for Breast Conserving Treatment for Breast Cancer. Abstract 51, San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Tx, Dec.14,2008.

[21] Siegman KC, Baur A, Vogel U, Kraemer B, Hahn M, Claussen CD. Risk-benefit analysis of preoperative breast MRI in patients with primary breast cancer. Clin Radiol 2009;64(4):403-13.

KIRURGIJA RAKA DOJKE S OČUVANJEM DOJKE

UDK 618.19-006-089
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

MEĐUNARODNI DOGOVOR O KIRURGIJI RAKA DOJKE S OČUVANJEM DOJKE – DA LI SU MEDICINSKE KONTRAINDIKACIJE GLAVNI RAZLOG DA SE U NEKIH BOLESNICA OVA METODA NE PRIMJENJUJE?

Josip Fajdić

Opća županijska bolnica Požega, Medicinski fakultet Osijek

Sažetak

Kako poštedni kirurški zahvati nose u sebi rizik povećanog lokalnog recidiviranja, unatoč tehničkom napretku u detekciji kirurških rubova, slijedom podataka iz literature, danas se još uvijek kod više od 50% bolesnica s T1 i T2 tumorima dojki provodi mastektomija!

Međunarodnim su konsenzusom usvojeni kriteriji za provođenje poštednih kirurških zahvata, prema kojima je cilj postići na godišnjoj razini najviše 1% recidiva. U većini protokola kliničke kontraindikacije vjerojatno nisu bile glavni razlog nižoj primjeni ovih zahvata u odnosu na mastektomiju.

Ključne riječi: poštedni kirurški zahvati, lokalni recidiv, resekcijski rubovi

UVOD

Poštedni kirurški zahvati uz nadopunu s poslijeoperacijskom iradijacijom (BCT) su danas sigurna i preferirana terapijska metoda za tretman ranog stupnja raka dojke.

Unatoč identičnoj razini preživljenja kao i kod mastektomija, pacijentice kod kojih je izveden BCT imaju doživotni rizik za pojavu lokalnog recidiva (LR) [1].

Međutim, ovakav postupak je u svakom slučaju kozmetički benefit za mlađe pacijentice sa tumorima stadija I i II.

Ovakav je konsenzus postignut na međunarodnoj razini nakon završetka brojnih prospektivnih studija, zatim randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su potvrdila ekvivalentnost u preživljavanju pacijentica liječenih sa BCT u odnosu na skupine liječene mastektomijom [2].

Čimbenici koji podupiru svaku odluku za BCT jesu: *mlađa životna dob, bolji socijalno-ekonomski status* i mogućnost tretmana u *specijaliziranim bolnicama*. Osnovni

uvjeti za provođenje BCT-a su mogućnost kasnije iradijacije dojke radi uništavanja mikroskopskih fokusa, dobar kozmetički rezultat i dobivanje čistih kirurških rubova.

Da bi se ispunili svi ovi uvjeti za provođenje BCT-a, bitan je *tjelesni habitus*, odnosno *lokalizacija primarnog tumora u dojci* i *pristanak pacijentice.*

Međutim, ovakvi su postupci otvorili brojna pitanja od interesa prije svega za kirurga i patologa [3]. Ta se pitanja i dileme odnose prije svega na razinu lokalnog recidiviranja nakon BCT i iradijacije. Unatoč činjenici da LR ne podstiče razvoj metastaza, dakle ne utječe izravno na preživljenje, izuzetno je važan, jer u suštini kompromitira BCT, što ima najčešće za posljedicu naknadnu mastektomiju i neminovnu frustraciju pacijentice [3].

Stoga je temeljni cilj u istraživanjima učinkovitosti BCT-a, definirati opseg normalnog tkiva dojke oko tumora koji treba odstraniti, a da se ne pojavi lokalni recidiv.

Ovome svakako ide u prilog prihvaćena činjenica, da broj karcinomskih stanica na periferiji tumora dojke progresivno opada s udaljenošću od rubova tumora.

OPĆA RAZMATRANJA

Temeljni su okvir u postizanju međunarodnog konsenzusa za primjenu BCT u liječenju tumora dojke dali ACR (American College of Radiology) i ACS (American College of Surgeons) [4]. Onkološki prioritet jest *maksimalna kontrola bolesti* uz *kozmetički zadovoljavajući rezultat.* Unatoč činjenici da ne postoji opće prihvaćena definicija optimalnih rubova bez tumorskih stanica (Tumor free margin – TFM), praksa je, da rub bude slobodan od tumorskih stanica **najmanje u širini od 1 cm**. Tako su utemeljeni i opće prihvaćeni slijedeći uvjeti za provedbu BCT-a, s ciljem da nakon resekcije tumora iradijacija uništi rezidualne mikroskopske fokuse bilo gdje u dojci:

1. Preferira se unifokalna bolest
2. Veličina primarnog tumora do 5 cm (T1 i T2)
3. Mlađa dob (< 40 god.)
4. Postizanje negativnih kirurških rubova

VRSTE KIRURŠKIH RUBOVA

1. **Pozitivni rubovi** (tm. stanice se nalaze na bojom markiranim rubovima)
   a) ***Fokalno pozitivni*** (tm. stanice su na rubu ili najmanje u 3 polja malog povećanja)
   b) ***Više nego fokalno pozitivni*** (tm. stanice su prisutne na rubovima u više od 3 polja malog povećanja.
2. **Uski rubovi** (tm. stanice su unutar 1-2 mm od obojenih rubova)

3. **Negativni rubovi** (bez tm. stanica na obojenom rubu, odnosno udaljenost između tm. stanica i obojenih rubova je > 1 mm)

Pokazalo se da pozitivni rubovi u svim varijantama idu češće sa regionalnim (aksilarnim), ali i udaljenim metastazama, uz veći postotak LR [5].

Temeljno je kirurško pitanje, koliko se normalnog tkiva treba ekscidirati da se postignu zdravi kirurški rubovi?

Odgovor ovisi o:

a) Metodama detekcije tumora dojke
b) Histološkom tipu tumora
3) Dobi pacijentice
4) Veličini tumora
5) Iskustvu kirurga

Da bi istraživanje bilo potpuno, nužno je ispuniti slijedeće kriterije u istraživanju:

- Resekcijski rubovi obavezno obojeni
- Histološki tip raka (IDC)
- Radioterapijska doza od 60 Gy ili više
- 5-godišnji follow-up

Evidentne su brojne poteškoće u klasifikaciji rubova, počevši od nedostatka jedinstvene definicije „pozitivnog ruba"!?

Tako se definicije protežu od ..." *samo ako su tm. stanice na površini označenoj bojom*", do definicije..." *samo ako su tm. stanice prisutne unutar površine od 5 mm označene bojom*".

Rezultati isto tako ovise i o greškama kod uzimanja uzoraka, a postoje osim toga i razlike među ustanovama vezane uz uzimanje uzoraka, te uz metode i opseg evaluacije rubova (Schnitt SJ i sur. 1992). Tako kirurg zna često uzeti više uzoraka, nakon čega je teško evaluirati rubove. Pored toga, boja sa ruba često „sklizne" u intersticij nakon čega je teško definirati stvarni rub. Na koncu, sama površina uzetog uzorka zna biti često masna, prevelika i nepravilna, što u konačnici kompromitira ocjenu ruba.

Nedvojbeno je, da je procjena zahvaćenosti rubova korisna u predviđanju rizika lokalnog recidiva. Pojava recidiva označava pojavu karcinomskih stanica u operiranoj dojci ili na koži iznad tumora, prije ili istovremeno s udaljenim metastazama.

Najveći je postotak LR uočen u gotovo svim studijama u tumora sa *„više nego fokalno pozitivnim rubovima"*, a najmanje u tumora s *„negativnim rubovima"*. Isto tako u mnogim studijama porast LR korespondira s porastom EIC pozitivnih tumora. Stoga BCT s naknadnom iradijacijom ima logično najbolje rezultate kod pacijentica gdje nisu zahvaćeni rubovi!

Kada se kompariraju rezultati pojedinih modaliteta BCT-a, onda upada u oči zanimljiv podatak jedne Milanske studije u kojoj su uspoređivani rezultati preživ-

ljenja pacijentica operiranih kvadrantektomijom i onih s lumpektomijom uz iradijaciju. Kroz period praćenja od 7 godina rezultati preživljenja su bili identični [2]. Prema jednoj drugoj studiji, razina lokalnog recidiva nakon kvadrantektomije je bila svega 5% [6].

Najčešći razlozi za neuspjeh u određivanju rubova su:

- Nepravilno uzet uzorak dojke
- Uzorak za biopsiju uzet nasumce i pokriva samo mali dio površine
- Često diskontinuirano širenje malignih stanica od primarnog sjedišta

U sva tri slučaja rubove je vrlo teško odrediti.

Da bi se ovi neuspjesi izbjegli, upotrebljavaju se monoklonska antitijela u cilju otkrivanja karcinomskih stanica na površini uzorka (Veronesi U. i sur. 1991.).

Ekstenzivna intraduktalna komponenta (EIC) danas je prihvaćena kao signifikantan prediktor LR-a, poglavito kod tumora s pozitivnim rubovima. Pored toga, postoji uvjerenje da je EIC snažan marker svojstven pacijenticama s difuznim mikroskopskim karcinomskim opterećenjem. Često se tvrdi da su to tumori koji imaju najmanje 25% elemenata DCIS unutar primarne lezije, kao i stanice DCIS u susjednom tkivu dojke. Tragom takvih zaključivanja, uočen je neuspjeh od oko 25% kod pacijentica sa EIC pozitivnim tumorima operiranih poštednim metodama, kroz period praćenja od 5 godina.

Danas je strogo selekcioniran pristup u određivanju kandidatkinja za BCT opće prihvaćen stav. Svakako da su pored iscrpnih anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, presudni nalazi prijeoperacijske imaging dijagnostike.

UZV

Danas je ultrazvuk dojki rutinska pretraga i dodatak mamografiji za razjašnjenje arhitekture dojke u prijeoperacijskoj obradi (pretežno mladih) kandidatkinja za operacijsko liječenje. Pretraga je slabijeg učinka u detekciji kalcifikata, ali zato vrlo efikasna u vođenju perkutanih biopsija, a s vremenom se aplikacija proširila i na intraoperacijsku primjenu ultrazvuka. Tako se u pojedinim ustanovama obavezno sonografski kontrolira kirurški ekscizat s ciljem utvrđivanja negativnih rubova. Ipak za intraoperacijsku primjenu ultrazvuka nužna je specijalna uvježbanost na relaciji kirurg-radiolog.

Ukupno uzevši, efekat sonografskih pretraga je ovisan o dotičnom liječniku, kao i tehnici s kojom se pretraga obavlja. Zbog komplementarnosti mamografije i ultrazvuka, preporuka je da ih radi isti radiolog!

MRI

Obzirom na 100%-tnu senzitivnost i nešto nižu specifičnost kod karcinoma dojke, metoda je sve više u primjeni, ali nikako kao rutinska pretraga (Orel SG i sur.

2001). Pretraga se pokazala superiornom u isključivanju multicentričnih lezija, zatim u definiranju opsega primarnog raka dojke, kao i u skriningu pacijentica s okultnim rakom dojke. Isto tako, pretraga je osobito korisna u definiranju invazivnog lobularnog karcinoma (ILC) u njegovom selektiranju za BCT, te kod većih lezija ili suspektnih sekundarnih lezija uočenih na ultrazvuku i mamografiji.

Indikacijsko područje MRI :

- kod okultnog raka dojke
- kod žena s mutacijama BRCA 1-2
- kod žena mlađih od 40 god. (odmah iza core biopsije)
- kod patološkog iscjetka iz bradavice dojke

Prema nekim pokazateljima, MRI identificira dodatne fokuse karcinoma kod 11-54% pacijentica s monocentričnim tumorom. Autori [7] su leziju otkrivenu samo s MRI (kod 24% pacijentica), na udaljenosti od 2 cm od primarnog tumora, prozvali **„incidentalnom lezijom"**. Kako se ovom pretragom otkrivaju fokusi koji su se ranije mogli vidjeti samo na histopatološkom pregledu, neupitna je njena primjena u boljoj selekciji tumora za BCT.

METODE DETEKCIJE RESEKCIJSKIH RUBOVA

Poznate su četiri metode detekcije tumorskih stanica na resekcijskim rubovima:

1. Imprint citologija (touch preparatio citology – TPC)
2. Smrznute sekcije (FSA)
3. Struganje tumorske šupljine
4. Bojenje resekcijskih rubova

Ad 1. Istraživanja ukazuju da točna ***„imprint ciltološka"procjena rubova (TPC)*** igra važnu ulogu u kontroli lokalnih recidiva nakon BCT. Rutinska intra-operacijska TPC omogućuje brzu, pouzdanu i topografski točnu identifikaciju rezidualnog mikroskopskog oboljenja na rubovima tumorektomije i time se smanjuje potreba za reekscizijama [8].

Metoda se odlikuje niskim troškovima i kratkim vremenom za primjenu (2-3 min.), a nalazi se evidentiraju kao pozitivni, negativni, suspektni ili atipični.

Imprint citologija (IC) je alternativa smrznutim preparatima, metoda kojom se identificira mikroskopski nalaz koji nije vidljiv prostim okom, a često niti na smrznutim sekcijama. No, postoje ograničenja u primjeni IC-a, kada je posrijedi nepravilna površina uzorka zbog:

- kauterizacije
- suhoće ruba
- krive dijagnostičke interpretacije

Na osnovi krive interpretacije atipičnih reaktivnih stanica postoje *lažno pozitivna izvješća*, kao i *lažno negativna izvješća* povezana s *ekstenzivnom dezmoplazijom ili lobularnim, koloidnim ili papilarnim karcinomom.* Ipak, imprint citologija se pokazala superiornom smrznutim rezovima u intraoperacijskoj procjeni rubova tumora [9].

Ad 2. ***Analiza smrznutih rubova (FSA)*** predstavlja najrašireniju prihvaćenu tehniku analize rubova, što je inače skuplja procedura, neprikladna za manje tumore, a ima i ograničenja zbog artefakata tijekom smrzavanja. Iako je većina rezultata FSA točna, rezultati logično nisu tako precizni kao kod konačnih parafinskih preparata. Mnoge ustanove ne preferiraju FSA za lezije manje od 1 cm, kako bi se osiguralo dovoljno tkiva za trajnu sekciju.

Ad 3. Ostaje nejasno pitanje, da li ***struganje šupljine iza ekscizije*** (kada se utvrdi da su rubovi uži od 10 mm) dovodi do sniženja postotka reekscizija kod BCT [10]. Metoda ima svoje zagovornike (dobra lokalna kontrola) i protivnike (loš prediktor kompletnosti ekscizije). Ova diskrepanca proizlazi iz:

- različitih proučavanih grupa
- različite tehnike struganja
- različitih kriterija za definiranje uskih rubova

Postoje i druge metode intraoperacijske procjene rubova, a to su: i.o. makroskopska procjena (Fleming FJ, i sur. 2004.) i lavaža tumorske šupljine (Motomura K, i sur. 1999.). Međutim, prevladava uvjerenje da su ove metode neprecizne, niske senzitivnosti i da predstavljaju gubljenje vremena!

Zaključno, nameću se pitanja: kako se najbolje mogu procijeniti kirurški rubovi reseciranog uzorka?

Koja je uloga ultrazvuka i intraoperacijskog radiološkog pregleda uzorka?

Koliko trebaju biti široki negativni rubovi da bi se minimalizirao lokalni recidiv?

Kakav je odnos negativnih rubova kod invazivnog karcinoma i CIS?

Ad 4. A daljnjem postupku sa ekscizatom, rubovi moraju biti ***različito obojeni*** (multikolorni sistem boja za gornje i donje, anteriorne i posteriorne, kao i lateralne i medijalne rubove). Uz sve to moraju biti postavljeni orjentacijski šavovi.

DCIS je zbog potencijalne multifokalnosti donekle poseban problem zbog čega se preporučuju negativni rubovi od 15 mm [1].

Problem sistemskog širenja bolesti nakon BCT

Istostrani recidiv tumora (IBTR) je indikator agresivnijeg primarnog tumora uz veću sposobnost sistemskog širenja. Postignućem širokih negativnih rubova smanjuje se rizik za njegovo javljanje.

Najsnažniji prediktor sistemskog recidiva jesu pozitivni rubovi i istostrani recidiv tumora (IBTR)! [11]. Pored navedenih prediktora za sistemsko širenje bolesti

indikativni su još: veličina tumora (> 2cm), mlađa dob, pozitivni limfni čvorovi (N+), te izostanak adjuvantnog tamoksifena.

ZAKLJUČCI V. MEĐUNARODNE KONSENZUS KONFERENCIJE O POŠTEDNIM OPERACIJAMA DOJKE (Milano, 2005.)

Poštedni terapijski postupak (BCT) je definiran kao:..." ***postupak koji obuhvaća kompletno uklanjanje tumora s koncentričnim rubovima okolnog zdravog tkiva, primjenjujući kozmetički prihvatljive metode, nakon čega obično slijedi zračenje***" [12].

Pored ostalih pitanja na konferenciji je razmatrana:

- uloga novih dijagnostičkih metoda i tehnika snimanja
- optimaliziranje kozmetičkih rezultata
- vrsta i timing adjuvantnog liječenja

Cilj BCT-a jest postići kroz deset-godišnje razdoblje najviše 5-10% recidiva, a to znači < od 1% godišnje!

Preporuka je, dojke i aksile promatrati odvojeno, s time da je kirurška evaluacija aksilarnih limfnih čvorova uobičajeni dio BCT-a, pri čemu pozitivna aksila nije kontraindikacija za BCT!

Tretman „ in breast recidiva" jest mastektomija sa ili bez rekonstrukcije.! Nije postignuto suglasje oko indikacije za primjenu *ubrzane parcijalne iradijacije* dojke u tretiranju ovoga recidiva. Ipak u slučaju ranog recidiva (unutar 2 god. od operacije) najvjerojatnije se radi o radiorezistenciji pa ponovno zračenje nije indicirano. Ako aksilarni recidiv uslijedi nakon sentinel markacije (SNB), preporuča se kompletna disekcija aksile. Onkoplastične kirurške zahvate se preporuča obavljati u prvom aktu (imedijatno), jer su nakon raditerapije rezultati kozmetički vrlo loši.

Uočeno je izvjesno neslaganje oko širine rubova nakon lokalne ekscizije primarnog tumora. Utvrđena je ***najmanja donja granica od 1-2 mm, pa sve do 10 mm čiste površine***!

Zaključeno je, da DCIS unutar primarne lezije nije prepreka za BCT!

Centralno postirane lezije su indikacija za onkoplastične tehnike, s time da je kod lezija u neposrednoj blizini areole moguća prezervacija kompleksa areola-bradavica, ukoliko se može postići čista granica između baze bradavice i lezije.

Kada su u pitanju nepalpabilne lezije, stav većine sudionika milanske konferencije je da se provede markacija iglom (žicom) vodiljom ili radioaktvnim tragačem pod kontrolom RTG-a.

Što se tiče tretmana aksilarnih limfnih čvorova, ova skupina još uvijek daje prednost SNB-u (iako u posljednje vrijeme imamo i drugačijih stavova), s time da u proceduru identifikacije i odstranjenja limfnih čvorova nisu uključeni interni mamarni čvorovi.

Diskutabilan je tretman aksile kod: a) *starijih pacijentica* b) *pacijentica s interkurentnim oboljenjima i c) pacijentica s malim karcinomom*

U tijeku je EORTC studija koja ima za cilj usporediti rezultate disekcije aksile i radioterapije aksile. Ukoliko SNB pokazuje *makrometastaze*, slijedi disekcija aksile. U slučaju da su posrijedi *mikrometastaze*, autori su bili podijeljeni: **da li aksilu operirati ili zračiti?** U otkrivanju submikroskopskih metastaza, pojedinačnih ili grupiranih malignih stanica, naglašena je potreba primjene *imunohistokemijskih markera.* Ipak zaključeno je, da je neizvjestan klinički značaj imunohistokemijski pozitivnih stanica. Zbog čega se ne preporučuju kao kriterij niti za disekciju aksile, niti za adjuvantno liječenje.

Kod disekcije aksile, ***najmanje je 10 limfnih čvorova potrebno za analizu i staging***! Većina američkih kirurga smatra da je dovoljno evakuirati prve dvije etaže limfnih čvorova aksile, dok poneki europski kirurzi prakticiraju evakuaciju sve tri etaže, unatoč činjenici da je prema nekim protokolima III. etaža „odgovorna" za svega 2% metastaza uz znatno više limfedema ruke!

U selekcioniranju pacijenata za BCT, zauzet je stav da ne postoji ograničenje obzirom na veličinu tumora, dok se mogu postići čisti rubovi s prihvatljivim kozmetičkim rezultatom. Ipak poželjno je, da to bude u granicama koje određuju tumori T1 i T2.

U slučaju da postoje dva odvojena čvora u istom kvadrantu dojke, moguća je također BCT u smislu kvadrantektomije sa čistim rubovima.

Kada je razmatran kriterij dobi, zaključeno je ***da je veća vjerojatnost pojave recidiva što je dob niža.*** Općenito preporuka je ovoga skupa, primjenjivati BCT kod mladih pacijentica, sve dok liječnik i pacijent prihvaćaju zajedno povećani rizik.

DA LI SU MEDICINSKE KONTRAINDIKACIJE RAZLOG DA SE U NEKIH BOLESNICA OVE METODE NE PRIMJENJUJU?

Unatoč činjenici što je preživljenje bolesnica operiranih zbog invazivnog karcinoma dojke poštednim kirurškim metodama (uključujući naknadnu iradijaciju) jednako preživljenju iza mastektomije, prema istraživanju provedenom u SAD-u od strane American College of Surgeons (ACS), a što potvrđuje više velikih multiplih prospektivnih randomiziranih studija, još uvijek se više od 50% pacijentica s ranim stupnjem raka dojke kirurški liječi *mastektomijom* (Osteen RT, i sur. 1995.), (Lazovich D, i sur.1991.). Stoga se s pravom postavlja pitanje: da li medicinske kontraindikacije za BCT (ili odluka same pacijentice) mogu biti odgovorni za ovako visok postotak mastektomija?

Otvorena su i druga pitanja: koja proporcija pacijenata s karcinomom dojke su kandidati za BCT, odnosno koliko pacijentica potencijalnih kandidatkinja za BCT izabere taj postupak?

U studiji [13] prospektivno je evaluirana skupina od 432 pacijentice s rakom dojke u stadijima 0, I i II). Izdvojena je skupina za BCT prema kriterijima koje su postavili ACS (American College of Surgeons), ACR (American College of Radiologists), ACP (American College of Pathologists) i SSO (Society of Surgical Oncology).

Ovako selektiranim pacijenticama je ponuđeno na izbor: Poštedna operacija, mastektomija ili mastektomija s neposrednom rekonstrukcijom.

Prema stadiju bolesti utvrđen je slijedeći postotak kontraindikacija: Stadij 0: .....33% (DCIS)

Stadij I:.....10% i Stadij II:.....28% !

Evidentno je da su pacijentice sa DCIS imale najveći broj kontraindikacija za BCT.

Neovisno o dobi i rasi, 81% pacijentica se odlučilo između tri ponuđene opcije upravo za BCT. Razne studije su dokazale da na visinu primjene BCT-a ima utjecaja *geografsko podrijetlo* (Farrow DC,i sur. 1992.),(Kotwall CA, i sur.1996.) i *dob pacijentice* (Nattinger AB, i sur. 1996.),(Samet JM, i sur. 1994.), uz gore navedeni *stupanj bolesti.*

Tako je preko 83% pacijentica mlađih od 40 godina izabralo BCT. Istovremeno je 56% operiranih na ovaj način imalo N1 status aksile.

Za BCT su jasno izdvojene slijedeće ***KONTRAINDIKACIJE*** [14]:

A/ ***Difuzne (maligne) mikrokalcifikacije***

Kako se DCIS često manifestira s difuznim kalcifikatima, unatoč odstranjenju tumora „en block" sa kalcifikatima, vrlo je teško u tom slučaju dobiti negativne rubove. Stoga se primjenjuje markacija sa dvije žice vodilje, a iza tumorektomije se preporuča mamografija.

B/ ***Lokalno uznapredovala bolest***
C/ ***Prethodno zračenje torakalne stijenke (M. Hodgkin)***
D/ ***I i II trimestra trudnoće***
E/ ***Multicentričnost tumora***

Današnji je stav da se BCT može pokušati, ako se tumori mogu obuhvatiti rubno negativnom lumpektomijom uz kozmetički zadovoljavajući volumen ostatka dojke čak i u slučaju tumorske bifokalnosti, ali u istom kvadrantu!

F/ ***Žene sa mutacijama gena BRCA 1-2*** (zbog većeg postotka lokalnih recidiva)

Ovakve pacijentice imaju prema literaturi veći rizik od nastanka sekundarnog karcinoma nakon zračenja. Iako su izvješća dosta nekonzistentna, kod ovakvih pacijentica se može razmotriti BCT kao opcija, uz napomenu pacijentici da postoji povećan rizik za nastanak novog karcinoma.

Relativne kontraindikacije za BCT su:

- Kolagena sklerodermija i reumatoidni artritis

- Opterećena obiteljska anamneza (potencijalno generator subsekventnog neoplastičnog bujanja u liječenoj dojci)
- Invazivni lobularni karcinom (ILC) i lobularni karcinom in situ (LCIS)

Ovo vrijedi posebno zbog često nespecifičnog nalaza na mamografiji i ultrazvuku poput zadebljanja tkiva dojke, kao i zbog rizika od kontralateralnog primarnog tumora.

Na drugoj strani postoje brojne studije koje potvrđuju kako se ILC i LCIS mogu uspješno tretirati poštednom kirurgijom.

Smatra se da je u slučaju koegzistirajućih lezija *lobularne neoplazije i infiltrativnih* tumora dugoročno, povećan rizik razvoja nove primarne lezije u dojci.

Pagetova bolest bradavice dojke je ranije bila relativna kontraindikacija (danas je stav da se učini centralna segmentektomija sa naknadnom elektivnom rekonstrukcijom kompleksa bradavica-areola nakon zračenja.

Najveći je postotak kontraindikacija za BCT (> 40%) proizlazio iz multicentričnosti, odnosno multifokalnosti tumora (što osobito vrijedi za DCIS).

Budući je pacijenticama ponuđena mogućnost neposredne rekonstrukcije nakon mastektomije, izdvojena je skupina kod koje se nije taj postupak mogao provesti zbog: komorbidnih stanja ili očekivanja da će trebati zračenje stijenke toraksa. Tako je neposrednoj rekonstrukciji podvrgnuto 35% operiranih.

Unatoč velikom zamahu poštednih kirurških zahvata kod nižih stadija tumora dojke u posljednja dva decenija, prema literaturnim podacima, ona se u SAD-u izvodi u rasponu od 10-45% oboljelih žena (Morrow M. i sur.2001.), (Locker G. i sur. 2002), dok je u nekim protokolima poštedna kirurgija dojke zastupljena sa visokih 73% [15].

Nedvojbeno je dokazano da na konačni uspjeh BCT-a pored tehničkih čimbenika, utječu i poznati biološki čimbenici:

- Ekstenzivna intraduktalna komponenta (EIC)
- Lobularna i duktalna ekstenzija
- Veličina tumora

U većini protokola je starija dob bila signifikantan prediktor nižeg postotka BCT-a.

Prema protokolu „B-18" prijeoperacijska kemoterapija nije polučila veći efekat u konzervaciji dojke.

Smatra se, da pacijenti sa 97% pouzdanosti pacijenti mogu biti odabrani za BCT na osnovi detaljne anamneze, kliničkog pregleda i mamografije, pri čemu je presudan stav liječnika!

Zaključak

Poštedni kirurški postupci sa naknadnom iradijacijom su nedvojbeno međunarodni standard u tretmanu raka dojke nižih stadija. Imajući u vidu činjenicu, da lokalni recidiv tumora nije uzrok, nego indikator loše prognoze, ključno je pitanje za kirurga: kako osigurati dovoljnu radikalnost (čisti rubovi) i zadovoljavajući kozmetički rezultat?

Obzirom da je samo cca 1/5 (22,5%) operiranih pacijentica u analiziranim protokolima imalo pravu kontraindikaciju za BCT, zaključak je : medicinske kontraindikacije uključujući u to i neoadjuvantnu kemoterapiju, vjerojatno nisu bile glavni razlog za neprovođenje poštednih kirurških procedura, što je imalo za posljedicu ovako visok postotak mastektomija.

Literatura

[1] Singletary S.E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002;184, 383-93.

[2] Newman A, Lisa and Kuerer M. Advances in Breast Conservation Therapy. J Clin Oncol 2005:23:168597.

[3] Veronesi U. How Important Is the Assessment of Resection Margins in Conservative Surgery for Breast Cancer? Editorial 1994; 1660-1.

[4] Morrow M, Strom E.A, Bassett L.W, et al: Standard for breast conservation therapy int he management of invasive breast carcinoma.CA Cancer J Clin 2002;52:277-300.

[5] Schnitt S.J, Abner A, Gelman R, et al.The Relationship between Microscopic Margins of Resection and the Risk of Local Recurence in Patients with Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy.Cancer 1994;Vol.74 No.6, 1746-1751.

[6] Smitt M.C, Nowels K.W, Zdeblick M.J, et al. The importance of the Lumpectomy Surgical Margin Status in Long Term Results of Breast Conservation. Cancer 1995; Vo.76, No.2, 259-67.

[7] Schnall M, Blume J, Bluemke D. et al. MRI detection of multifocal breast carcinoma: report from the International Breast MRI Consortium. J Clin Oncol 2004; 22:4s (abstr.504).

[8] Cox C.E, Pendas S, Ku NNK, Reintgen D.S, Greenberg H.S, Nicosia S.V. Local recurrence of breast cancer after cytological evaluation of lumpectomy margins. Am Surg 1998; Vol.64, p533.

[9] Ku NNK, Cox C.E, Reintgen D.S.et al. Local recurrence after cytological evaluation of lumpectomy margins: A follow-up of 520 breast cancer patients.Lab Invest 1994;70:17a.

[10] Janes S.E.J, Stankhe M, Singh S, Isgar B. Systematic cavity shaves reduces close margins and re-excion rate sin breast conserving surgery. The Breast 2006;15:326-330.

[11] Meric F, Mirza N.Q, Vlastos G. et al. Positive Surgical Margins and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Predict Disease-Specific Survival after Breast – Conserving Therapy. Cancer 2003; 97:926-33.

[12] Schwartz G.F, Veronesi U, Clough K.B. et al. Consensus Conference on Breast Conservation.Seminars in Breast Disease.- Milano, 2005; 178-85.

[13] Morrow M, Bucci C, Rademaker A. Medical Contraindications Are Not a Major Factor int he Underutilization of Breast Conserving Therapy. J Am Coll Surg 1998; Vol.186,269-74.

[14] Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. The Breast 1995;523-6.

[15] Foster R.S, Farwell M.E, Constanza M.C. Breast-conserving for breast cancer: patterns of care in a geographic region and estimation of potential applicability.Ann Surg Oncol 1995;2:275-8.

UDK 618.19-006-089
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 209.

ULOGA PATOLOGA U LIJEČENJU RAKA DOJKE S OČUVANJEM DOJKE

Jasminka Jakić-Razumović

KBC Zagreb, Klinički zavod za patologiju, Zagreb

Sažetak

Minimalne invazivne kirurške tehnike (poštedni kirurški zahvat) danas su imperativ liječenja bolesti dojke. Kod planiranja poštednog zahvata potrebno je imati dobra pravila o postupanju s uzorcima uz dobru komunikaciju unutar tima. Svaka institucija može razviti posebne tehnike označavanja uzorka radi što bolje procjene rubova u poštednom zahvatu. Da bi se izbjegle nepotrebno reoperacije pažljivom intraoperativnom obradom uz multidisciplinarni pristup moguće je izbjeći dosta dodatnih zahvata.

Ključne riječi: rak dojke, kirurgija s očuvanjem dojke, ocjena rubova

Rak dojke je najčešći rak ženske populacije u razvijenim zemljama i najčešći je uzrok smrti. Uvođenjem metoda mamografskog probira u većini zemalja primijećen je značajni porast incidencije ne invazivnih i malih karcinoma manjih od 1 cm i to sa 2% prije 1970. godine na 20% u zadnjih 25 godina [1]. Konzervativni kirurški zahvat (poštedni) je prihvaćena metoda za liječenju malih tumor dojke i predstavlja izazov za patologa i kirurga. Konzervativna kirurgija je obično praćena radioterapijom s ciljem da se kontrolira multifokalnost bolesti i rezidualni tumor te je na temelju konsenzus konferencije Nacionalnog Instituta za Zdravlje (NHI) 1990. godine preporučeno liječenje ovih tipova raka dojke (stadij 0, I i II) poštednim kirurškim zahvatom nakon čega slijedi zračenje sa ili bez disekcije limfnih čvorova pazuha. Na taj način poštedni kirurški zahvat sa zračenjem dojke postaje standardni tretman za većinu žena s rakom dojke. Zanimljivo je da čak i bolesnice sa većim tumorima (T2 i T3) nakon adjuvantnog liječenja (kemo/hormonsko liječenje) mogu biti liječene poštednim kirurškim zahvatom [2]. Temeljem brojnih studija je pokazano da se poštedni zahvat sa čistim rubovima može postići kod 70-90% bolesnica s rakom dojke. Status rubova odstranjenog uzorka je najbolji pokazatelj preživljenja bez lokalnih znakova bolesti a brojne su studije pokazale da su negativni rubovi nakon kirurškog zahvata povezani s nižim brojem pojave recidiva tumora. Nekoliko prospektivnih randomiziranih studija je pokazalo da je

ukupno preživljenje, i preživljenje bez znakova bolesti vrlo slično u bolesnica liječenih radikalnim kirurškim zahvatom, modificiranim radikalnim zahvatom i poštednim zahvatom te da rizik pojave recidiva bolesti ostaje i kod bolesnica liječenih radikalnim zahvatom. Nekoliko kontroliranih retrospektivnih studija je pokazalo signifikantno povećanje rizika pojave recidiva bolesti u bolesnica kod kojih nije učinjeno proširenje rubova kod tumora koji su bili blizu ili na rubu resekcije. Podaci iz literature ukazuju da postoji različit rizik za pojavu recidiva bolesti nakon poštednog zahvata u intervalu 3-5 godina nakon kirurškog zahvata. Tako je nađeno da je rizik pojave recidiva bolesti kod bolesnica s pozitivnim rubovima 0d 25-33%, a za one negativnih rubova od 3,7-11% [3]. Rizik za pojavu recidiva se smanjuje odstranjenjem više zdravog tkiva oko tumora, međutim, takav zahvat može imati ozbiljne reperkusije na izgled dojke. Da bi se dobro balansiralo između potrebe da se odstrani dovoljno tkiva i izbjegnu re-ekscizije, te zadovolje kriteriji dobrog izgleda nakon zahvata potrebne su dobre metode određivanja rubova [4]. Američka udruga za bolesti dojke (American Society of Breast Disease) postavila je pravila za rutinsku orijentaciju uzoraka tkiva dojke što je temeljeno na sljedećim pravilima: **1.** *orijentacija uzorka treba biti napravljena u svih bolesnica koji se liječe poštednim zahvatom za lezije koje su sumnjive ili se pouzdano zna da su zloćudne,* **2.** *rutinska orijentacija uzoraka dojke dozvoljava re-ekciziju ukoliko se pokaže da su rubovi pozitivni ili je tumor blizu ruba s manje dodatno odstranjenog volumena tkiva, boljim kozmetskim učinkom i čišćim rubovima,* **3.** *orijentacija uzoraka nije potrebna kad se odstranjuje uzorak tkiva dojke s dobroćudnom lezijom* (kao što je fibroadenom, lipomi ili ciste), **4.** *svaka bolnica može napraviti svoju tehniku obilježavanja i orijentacije uzoraka.* Ova pravila mogu pomoći bolnicama i kirurzima da razviju svoje vlastite kriterije obilježavanja uzoraka temeljene na podacima iz kirurške sale, radioloških i patoloških odijela kao i u sestrinskoj službi.

Predoperativna evaluacija lezija dojke

Klinička evaluacija i slikovne metode (mamografija i ultrazvuk) predstavljaju inicijalni korak u dijagnostici abnormalnosti dojke. Bolesnice koje se prezentiraju papabilnom masom u dojci lako se dijagnosticiraju citološkom punkcijom lezije (FNA) ili biopsijom iglom (core biopsy) pod kontrolom ultrazvuka ili kao stereotaksijska biopsija. U nekim centrima koji dijagnosticiraju promjene na dojkama citološka punkcija u rukama eksperta iz tog područja je dostatna u dijagnostici jer je jeftina, relativno točna i brza za palpabilne lezije dojke. Ukoliko ne postoji ekspert iz tog područja i ukoliko se radi o nepalpabilnoj ili sumnjivoj leziji potrebno je učiniti biopsiju iglom koja sve više postaje „zlatni standard" u dijagnostici lezija dojke osobito u slučajevima provođenja neoadjuvantnog liječenja zbog određivanja tumorskih markera kao što su ER, PR, HER-2/neu. Bolesnice koje se na slikovnim metodama (mamografija, UZ i MRI) prikazuju sa nesigurnim abnormalnostima moraju dalje biti dijagnosticirane vođenom biopsijom iglom. U oko 80% ovih bolesnica radi se o dobroćudnim lezijama za koje nije potreban kirurški tretman, ali u određenog broja u kojeg se nađu zloćudne promjene mora se planirati kirurški zahvat. Promjene se određuju na

temelju BIRADS sheme (Breast Imaging Reporting and Data System) a sve označene kao BIRADS 3, 4 i 5 obično zahtijevaju kirurški zahvat radi evaluacije lezije (radijalni ožiljak, ADH ili ALH/LCIS (lobularna neoplazija). Kirurška biopsija kao inicijalni dijagnostički postupak se ne preporuča, a nakon otkrivanja lezije u dojci preporuča se poštedni kirurški zahvat kad god je to moguće. Ova metoda treba biti dostupna svim bolesnicama s lezijama otkrivenim slikovnim metodama a samo je mali broj slučajeva gdje se dijagnoza može postaviti na temelju minimalno invazivne otvorene biopsije dojke. Bolesnice koje su imale otvorenu biopsiju dojke kao dijagnostičku postupak u 23% slučajeva moraju imati re-ekciziju uzorka dojke oko lezije.

U bolesnica kod kojih je dijagnosticiran DCIS ili invazivni rak mora biti učinjen kirurški, radiološki i onkološki pristup a u nekim slučajevima u postupak se uključuje i postupak rekonstruktivne kirurgije. U svakom slučaju nakon pažljive evaluacije slikovnih metoda i patološkog nalaza može se donijeti odluka o poštednom kirurškom zahvatu ali obrada bolesnica mora biti vrlo pažljiva [5]. Osobito je važna radiološka orijentacija i smještaj mikrokalcifikata a odluka se donosi nakon postizanja konsenzusa na timu koji se bavi dojkom. Određivanje čvora čuvara može se napraviti u periodu pre-operativne lokalizacije iglom a komunikacija između radiologa i kirurga je neophodna i kritična u osiguravanju točnosti odstranjivanja zahvaćenog područja u dojci. Osobito je važno preoperativno označavanje uzoraka iglom (markerom) kao i radiološka provjera da se marker nalazi na pravom mjestu prije samog operativnog zahvata.

Interpretacija intraoperativnih biopsija

Cilj resekcije uzorka dojke je odstraniti određeni dio dojke s 10 mm slobodnim rubom. Rastrgani uzorci tkiva dojke nisu prihvatljivi. Korištenje elektrokutera se ne preporuča jer može dovesti do značajnijeg oštećenja tkiva a time i otežati interpretaciju uzoraka. Postoje brojni načini označavanja rubova a bit će navedeni oni najznačajniji. Tako, rubovi uzoraka mogu biti označeni šavima različite dužine što je čini se prema dosadašnjim rezultatima najprihvatljiviji način označavanja. Tako se gornji rub obično označava kratkim šavom, lateralni rub dugim šavom zajedno s oznakom da li se radi o lijevoj ili desnoj dojci. Kod označavanja kvačicama (klipse) postoji problem mogućeg otpadanja kvačica, a za patologa postoji problem otežane identifikacije kvačica u uzorku. Kombinirana tehnika šava i kvačica omogućava radiologu orijentaciju metalnih kvačica na slikovnom prikazu uzorka, dok patolozi koriste šave za orijentaciju uzorka. Sljedeći način označavanja rubova uzoraka je bojenje rubova tintom različite boje odmah nakon vađenja. Radi se o dobroj metodi označavanja uzoraka, ali postoji mogućnost pojave artefakata tinte unutar uzorka. Ova metoda osim toga može interferirati s kvalitetom citološkog otiska ukoliko se koristi u procjeni statusa rubova. Stoga se danas smatra da svaka ustanova koja se bavi dijagnostikom i liječenjem bolesti dojke može napraviti svoj sustav označavanja rubova koji mora biti konstantan i reproducibilan, a u kojem moraju sudjelovati sve struke koje su uključene u dijagnostiku i liječenje bolesti dojke [6].

Radiološka provjera uzoraka odstranjenih kirurškim putem za vrijeme kirurškog zahvata može se raditi u slučajevima kada je potrebno lokalizirati markacijsku iglu u biopsiji. U nekim institucijama se uzorak tkiva stavlja unutar mrežice s minimalnom kompresijom, te se nakon toga uzorak radiografski obrađuje i uz dobru orijentaciju uzorka koji je označen kvačicama može se na taj način lokalizirati svaka lezija u dojci, te donesti odluka o tome da li je uzorak odstranjen u cijelosti. Status rubova izvađenog uzorka može se odrediti i intraoperativnom biopsijom smrznutim rezom ili intraoperativnom citologijom otiska. Ako se tumor nalazi blizu ruba ili na rubu izvađenog uzorka na intraoperativnom ili trajnom histološkom preparatu mora se učiniti ciljana resekcija samo za rub za koji je dokazano da je pozitivan sa optimalnim slobodnim rubom od 10 mm. Ovaj dodatno izvađeni uzorak mora biti označen šavom koji označava novi vanjski rub.

Kirurški patolozi igraju važnu ulogu u pomaganju određivanja kad je pacijent kandidat za poštedni kirurški zahvat. Patološko izvješće sadrži važne pokazatelje na temelju kojih se može donijeti odluka o daljem pristupu bolesniku [7,8]. U većini slučajeva inicijalna dijagnoza karcinoma dojke je potvrđena biopsijom iglom ili citološkom punkcijom koja može biti korištena samo kao alternativna metoda biopsiji iglom, međutim potvrda dijagnoze na uzorku tkiva je važna za bolju analizu tumora i određivanje prognostičkih čimbenika.

Postupak s uzorcima

Idealno, svi uzorci tkiva dojke trebali bi biti zapremljeni svježi u patološki laboratorij, a ako to nije moguće treba osigurati stavljanje uzorka u adekvatnu količinu fiksativa [7,8,9]. Odgađanje dobre fiksacije može kompromitirati kvalitetu mikroskopskih preparata i ekspresiju prognostičkih čimbenika. Općenito, treba izbjegavati analizu uzorka na smrznutim rezovima osim ako postoji trenutačna potreba za dijagnozom ili iz nekih drugih razloga [10]. Neke institucije preferiraju ocjenjivanje statusa rubova na smrznutim rezovima da bi se izbjegla potreba za drugom dodatnom operacijom ukoliko su rubovi pozitivni. Radiografsko snimanje uzoraka je od velike pomoći u lokalizaciji lezije unutar uzorka, određujući veličinu (proširenost), identifikaciju rubova i pomoć u lokaliziranju mikrokalcifikata. U bolesnica s poštednim zahvatom preporuča se poslati kompletni isječak tkiva za redoviti histološki pregled koji se preuzima u intervalima od 3 mm i to u cijelosti. Parcijalno preuzimanje uzorka može se napraviti ako se mogu analizirati važni pokazatelji. Ako je uzorak prevelik da se preuzme u cijelosti, sva makroskopski sumnjiva mjesta moraju biti preuzeta za mikroskopsku analizu.

Patološko izvješće

Korištenje standardiziranih izvješća je simplificiralo izvješća o patološkim promjenama u uzorku. Postoje posebni vodiči za pisanje patološkog izvješća, smatra se

da sljedeći podaci svakako trebaju biti navedeni u izvješću: veličina tumora, stanje rubova, tip tumora, gradus, mitotski indeks, vaskularna invazija, i tumorske i netumorske mikrokalcifikacije. Ukoliko se u uzorku nađu karcinom visokog gradusa, nekroza, ekstenzivna intraduktalna komponenta i multicentričnost tumora, sve to treba biti navedeno u nalazu.

Veličina tumora

Teoretski, za primjenu poštednog kirurškog zahvata sa dostatnim slobodnim rubom, veličina tumora nije važna (ne postoji limit veličine tumora). Tumori manji od 3 cm i nepalpabilni tumori otkriveni slikovnim metodama prihvatljivi su za poštedni kirurški zahvat. Kod bolesnica s većim tumorima primjena poštednog zahvata sa slobodnim rubovima može biti otežana, pa se neke od tih bolesnica prvo liječe neoadjuvantnom terapijom radi smanjenja tumora. Inicijalna veličina tumora dobivena makroskopskim pregledom mora se korigirati na mikroskopskom staklu u području invazivne komponente. Patološko izvješće mora sadržavati veličinu invazivne komponente U fragmentiranim biopsijama nije moguće korektno izmjeriti veličinu tumora te patolog treba napisati u koliko stakala nalazi tumor u odnosu na broj uzetih stakala. Veličina takovog tumora treba biti korigirana prema veličini tumora na slikovnim metodama. Poznato je da lobularni invazivni karcinom ne mora imati jasno definiranu veličinu i ako se ne preuzme korektno i ekstenzivno stvarna veličina tumora moguće da se neće odrediti.

Tip tumora

Svako patološko izvješće mora imati tip tumora i to mikroskopski definiran, histološki i nuklearni gradus, te mitotski indeks invazivne komponente jer navedeni podaci imaju za bolesnice prognostičko značenje. Dodatno klasični duktalni i lobularni karcinom, tumori s dvostrukom diferencijacijom (tubulo-lobularni) i oni za koje je poznato da imaju dobru prognozu trebaju posebno biti označeni. Određeni tipovi karcinoma dojke su udruženi s boljom prognozom, pa ih je stoga važno prepoznati jer su bolesnice s tim tumorima kandidati za poštedni kirurški zahvat. Tumori za koje se zna da imaju bolju prognozu su tubularni, mucinozni, kribriformni, medularni, sekretorni i adenoid cistični karcinom. Ako je dijagnoza postavljena na biopsiji iglom treba obratiti pozornost na limitiranost metode u jasnom određivanju histološkog tipa tumora jer se konačna potvrda tipa tumora donosi nakon kompletnog pregleda uzorka odstranjenog kirurškim putem.

Rubovi uzorka

Evaluacija rubova je najvažniji pokazatelj u evaluaciji bolesnica koje se liječe poštednim zahvatom. Točnost procjene rubova ovisi o suradnji kiruga, radiologa i patologa. Kirurg mora dobro markirati rubove i orijentirati uzorak. Neki patolozi preferiraju šišanje rubova, dok drugi režu uzorak okomito na rubove. Okomito rezanje omogućava točnije mjerenje udaljenosti tumora od ruba, dok šišanje uzorka

omogućava pregled veće površine rubova. Ako su rubovi pozitivni na tumor, izvješće mora pokazati da li se na rubu nalazi *in situ* ili invazivna komponenta tumora i da li je zahvaćenost ruba multifokalna ili unifokalna. Niski rizik za lokalni recidiv se nalazi u bolesnica s fokalno pozitivnim rubom u odnosu na one koji imaju dva i više pozitivnih rubova. Ako su rubovi negativni na karcinom, nalaz mora imati podatak o udaljenost tumora do najbližeg ruba za invazivnu i *in situ* komponentu. Treća metoda evaluacije resekcijskih rubova je da kirurg odstrani i odvoji svaki rub a patolog na taj način prima kompletne rubove i analizira ih u cijelosti [11,12].

Multicentričnost i ekstenzivna intraduktalna komponenta

U bolesnica u kojih se slikovnim metodama nađu multiple lezije u patohistološkom nalazu mora se navesti da li postoji multicentrična bolest. Poštedni zahvat je jako zahtijevan za kirurga i ovisit će o lokalizaciji i veličini tumora. U tim okolnostima uspjeh poštednog zahvata ovisi o mogućnosti odstranjenja uzorka sa slobodnim rubovima. Ekstenzivna intraduktalna komponenta nije kontraindikacija za poštedni zahvat, međutim patolog mora izvijestiti njegovu prisutnost kao i upozoriti kirurga na proširenost neinvazivne komponente tumora.

Sentinel limfni čvor

Kod nekih bolesnica kod kojih se planira poštedni kirurški zahvat stadij lokalne proširenosti bolesti može se odrediti i pregledom čvora čuvara (sentinel). Patolog ima nekoliko opcija kod analize čvora čuvara a to su: a) analiza imprint citologije, b) analiza smrznutih rezova ili c) analiza trajnih histoloških preparata. Ovisno o metodi koja se koristi mogu se dobiti podaci o veličini metastaze, širenju izvan limfnog čvora i broju pozitivnih čvorova. Prisutnost tumora većeg od 2 mm, više od jednog pozitivnog čvora čuvara i širenje izvan čahure čvora ukazuje na veći rizik prisutnosti dodatnih metastaza limfnim čvorovima aksile. Danas se u većini centara čvor čuvar analizira na trajnim histološkim preparatima.

Rezidualni tumor

Pokazano je da prisutnost tumorskih stanica na rubu nije uvijek povezana s prisutnim rezidualnim tumorom u ostatku dojke jer se on nalazi u oko polovice bolesnica nakon kompletne mastektomije. Ako se tumor nalazi blizu ruba ili je pozitivan rezidualni tumor je prisutan u 26,3% i 32,1% bolesnica. Prisutnost rezidualnog tumora je veća u bolesnica s nepoznatim rubovima u vrijeme inicijalnog operativnog zahvata (42%) u odnosu na poznati status rubova (27%). Incidencija rezidualnog tumora za DCIS nakon mastektomija koja prati poštedni zahvat je veća u odnosu na invazivni karcinom što reflektira fenomen ekstenzivnog *in situ* karcinoma. Nađena je prisutnost DCISa u u čak 76% bolesnica s pozitivnim rubovima i u 43% s negativnim rubovima [13].

Definiranje zahvaćenosti rubova

Za sada nema jasnog konsenzusa u literaturi u smislu definiranja pozitiviteta rubova u poštednom kirurškom zahvatu. Smatra se da su pozitivni rubovi definirani prisutnošću tumorskih stanica na jednom ili više resekcijskih rubova (*in situ* ili invazivni tumor) i to označenom bojom ili na površini uzorka označenog bilo kojim drugim načinom. Kada se tumor ne nalazi na rubu treba napisati na kojoj je udaljenosti tumor od ruba, jer ne postoji jasna definicija negativnog ruba. Neki autori smatraju da je negativni rub onaj u kome je tumor udaljen od ruba 1 cm. Ako su tumorske stanice nađene na udaljenosti 1mm ili manje od označenog ruba u nalazu se navodi da je tumor blizu ruba. Za pacijente s pozitivnim rubovima označava se da li se radi o *fokalno* pozitivnom rubu (rak se nalazi na rubu u 3 mikroskopska polja malog povećanja) i *više od fokalno pozitivnog* (stanice raka se nalaze na rubovima na više od 3 mala povećanja mikroskopa). Većina tipova raka dojke pokazuje infiltrativni rast koji može biti udružen s ekstenzivnom intraduktalnom komponentom Evaluacija rubova u tom slučaju je posebno važna zbog multifokalnosti koja se nalazi u više od 30% slučajeva. Adekvatnost kiruškog zahvata određuje se statusom rubova a pogrešna interpretacija se češće nalazi u lobularnom invazivnom karcinomu gdje tumorske stanice difuzno infiltriraju stromu tumora.

Citologija rubova

Postoje mišljenja da je evaluacija rubova kirurškog uzorka histološki skupa i zahtijeva duže vrijeme, te stoga neki autori smatraju da bi adekvatna zamjena u ocjeni statusa rubova bila intraoperativna imprint citologija. Smatra se da je metoda prihvatljivo pouzdana i može pomoći kirurgu odstraniti u jednom aktu više tkiva i na taj način prevenirati re-eksciziju. Imprint citologija svježih uzoraka je prvi put opisana 1927. godine, dosta se upotrebljavala u određivanju statusa aksilarnih limfnih čvorova, sentinel limfnog čvora a u posljednje vrijeme i u ocijeni statusa rubova poštednog kirurškog zahvata. Kako u literaturi postoje oprečni rezultati u ocjeni osjetljivosti i specifičnosti ove metode, smatra se da su potrebne veće studije koje će pokazati doista njezinu vrijednost, osobito jer se radi o metodi koja je brza i jeftina te bi eventualno mogla pomoći kirurgu u odluci o proširenju kirurškog zahvata [6].

Zaključak

Poštedni kirurški zahvat je danas općeprihvaćena metoda liječenja tumora dojke osobito *in situ* karcinoma i malih invazivnih tumora, ali i invazivnih tumora većeg promjera gdje je moguće odstraniti dostatnu količinu okolnog zdravog tkiva dojke u svrhu postizanja negativnih rubova. Kod planiranja poštednog zahvata potreban je multidisciplinarni pristup svih članova tima koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju bolesnica s tumorima dojke u prvom redu onkologa, radiologa, kirurga i patologa. Svaki član tima važan je u procjeni statusa rubova koji su najvažniji prediktivni

čimbenik pojave lokalnog recidiva tumora (preživljenje bez znakova bolesti). Za postizanje dobre ocjene rubova uzorci moraju biti označeni, radiološki provjereni nakon vađenja i pravilno preuzeti od strane patologa sa dobrom orijentacijom. Na taj način rubovi se mogu označiti kao pozitivni, negativni ili se tumor nalazi blizu ruba, na temelju čega kirurg donosi odluku o proširenju kirurškog zahvata, a onkolog o primjeni lokalnog zračenja u liječenju bolesnica s rajkom dojke.

Literatura

[1] Sheldon M, Feldman MD, Valdes E et al. Excisional Breast Specimen Orientation/ Processing: A Multidisciplinary Approach for Breast Conservation. Semin Breast Dis 2005;8:121-126.

[2] Newman LA, Kuerer. Advances in breast conservation therapy. J Clin Oncol 2005;23:1685-97.

[3] Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR etal. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. Clin Breast Cancer 2005;5:425-38.

[4] American College of Radiology, American College of Surgeons, College of American Pathologists, and Society of Surgical Oncology: Standards for diagnosis and management of ivasivw breast carcinomas. CA Cancer J Clin 1998;48:83-97.

[5] Silverstein Mj, Lagios MD, Recht A et al. Image-detected breast cancer: state oft he art diagnosis and treatment. Am J Coll Surg 2007; 15:201:586.

[6] Muttalib M, Tai CC, Briant-Evans T, Maheswaren I, Livni N, Shousha S, Sinnett HD. Intra-operative assessment of excision margins using breast imprint and scrape cytology. The Braest 2005;14:42-50.

[7] Palazzo JP, Lloyd JM. Breast Conservation Therapy and the Role oft he Surgical Pathologist. Semin Breast Dis 2007;10:166-68.

[8] Feldman SM, Valdes EK, Boolbol SK, Cohen JM, Gross J. Excisional Breast Specimen oreientation/Processing: A Multidisciplinary Approach for Breast Conservation. Semin Breast Dis 2005;8:121-126.

[9] Wright MJ, Park J, Fey JV, Park A, O'Neill A, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Van Zee KJ, King TA. Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? J Am Coll Surg; 2007: 204(4):541-9.

[10] Olson TP, Harter J, Muñoz A, Mahvi DM, Breslin T. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving urgery results in low rates of re-excision and local s recurrence. Ann Surg Oncol; 2007:14(10):2953-60.

[11] Vincens E, Alves K, Lauratet B, Cohen S, Bakenga J, Trie A, Lefranc JP. Margin status in ductal carcinoma in situ of the breast. Bull Cancer; 2008:95(12):1155-9.

[12] Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, Rosali dos Santos G, Frasson A. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. Breast Cancer Res Treat; 2009:113(2):397-402.

[13] Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JA, Leer JW, Wobbes T. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2007:1;69(3):703-10.

UDK 618.19-006-089
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA REZULTATE LIJEČENJA RAKA DOJKE S OČUVANJEM DOJKE

Mladen Stanec, Miroslav Lesar, Danko Velemir Vrdoljak, Ivan Milas, Zvonimir Zore, Tomislav Orešić, Andrej Roth, Ivan Penavić, Dubravka Mužina, Mario Begović, Mirko Gulan, Ilija Guteša, Gordan Tometić, Goran Mušterić

Klinika za tumore Zagreb

Sažetak

Poštedni kirurški zahvati mogu biti metoda izbora u liječenju većine karcinoma dojke, uz poštivanje čimbenika koji mogu utjecati na rezultate liječenja. Ti čimbenici mogu se podijeliti u tri glavne grupe: faktori pacijenata, klinički faktori, patohistološki faktori. Individualna procjena svake pacijentice preduvjet je uspješnog liječenja.

Ključne riječi: rak dojke, poštedni kirurški zahvati, lokalna rekurencija, preživljenje

UVOD

Cilj kirurškog liječenja karcinoma dojke je osigurati dugoročnu lokalnu kontrolu bolesti uz minimalni lokalni morbiditet. U današnje vrijeme veliki broj karcinoma dojke dijagnosticira se u stadiju koji omogućuje primjenu poštednih kirurških zahvata. Kao glavne prednosti poštedne kirurgije dojke navode se: za većinu žena prihvatljiv kozmetski rezultat, manji psihološki stres i lakše suočavanje sa spoznajom o malignoj bolesti, nago li u mastektomiranih žena. Sve se to jasno temelji na potvrđenoj spoznaji da poštedni kirurški zahvati kod karcinoma dojke nemaju povećan rizik lokalne rekurencije kao i da nema razlike u dužini preživljenja u odnosu na mastektomirane bolesnice. Pri tome najveću važnost treba imati odgovarajući izbor bolesnica za primjenu poštednih kirurških zahvata.

IZBOR BOLESNICA ZA POŠTEDNU KIRURGIJU RAKA DOJKE

U današnje vrijeme poštedna operacija dojke je metoda izbora u gotovo 75%-80% bolesnica s rakom dojke stadija I i II. Faktori koji utječu na izbor bolesnica kod kojih

je moguća ova vrsta liječenja, mogu se podijeliti u 3 glavne grupe: faktori pacijenata, klinički faktori, patohistološki faktori.

Poštedna kirurgija dojke indicirana je za karcinome koji su manji od 4 cm i koji lokalno nemaju znakova uznapredovalosti bolesti .

Indikacije
T1, T2 (<4 cm), N0, N1, M0
T2 >4 cm kod velikih dojki
Solitarni tumor, klinički i mamografski
Kontraindikacije
T4, N2 ili M1
Bolesnice koje su sklonije mastektomiji
Klinički evidentni multifokalni/multicentrični tumori
Kolagene vaskularne bolesti
Veći ili centralno položeni tumori u manjim dojkama
Žene s izraženom obiteljskom anamnezom ili nosioci BRCA 1 i BRCA 2 gena
Trudnoća

Razni centri imaju različite kriterije u pogledu veličine tumora za izvođenje poštedne kirurgije dojke, ali u većini centara poštednom kirurgijom se operiraju tumori veličine do 3 cm. Klinička procjena veličine tumora je obično veća od stvarne veličine tumora.

Najtočniju veličinu tumora daje mjerenje od strane patologa i ono najbolje korelira s veličinom na kliničkim pretragama. Ultrazvučno mjerenje daje točniju veličinu tumora od mamografski dobivene veličine. Pri planiranju operativnog zahvata, odnos između veličine tumora dobiven kliničkim pretragama i veličine dojke određuje da li je bolesnica kandidat za poštednu kirurgiju dojke. Bolesnice kod kojih je klinički tumor veći od 4 cm mogu biti kandidatkinje za poštednu kirurgiju dojke samo ako imaju velike dojke. I suprotno, bolesnice s malim dojkama mogu i s odstranjenjem manjeg tumora imati neprihvatljiv kozmetski rezultat.

Jedna od opcija za bolesnice s nepovoljnim odnosom veličine tumora i veličine dojke, je neoadjuvantna sistemska terapija, a nakon toga jedna od onkoplastičnih procedura koja obuhvaća ili parcijalnu rekonstrukciju dojke u kojoj je tumor, ili operativni zahvat na drugoj dojci radi postizanja simetrije [1,2].

Bolesnice s multiplim tumorima u istoj dojci nisu dobri kandidati za poštednu kirurgiju zato što imaju visoku incidenciju recidiva u operiranoj dojci [3,4]. Za takve bolesnice indicirana je mastektomija, u kombinaciji s primarnom rekonstrukcijom u odgovarajućih bolesnica. Bolesnica koje na mamografiji imaju dva tumora koji su jedan blizu drugoga ili one kod kojih se tek na patologiji verificira multifokalnost također mogu biti tretirane poštednom kirurgijom ali uz uvjet da je sve tumorsko

tkivo odstranjeno i da su rubovi zdravi [4]. Bolesnice s malim karcinomima obostrano u dojkama mogu biti tretirane s obostranim poštednim operativnim zahvatom. Postotak učinjenih poštednih operacija varira između zemalja a također i unutar jedne zemlje od centra do centara. Visina postotka poštednih operacija više se pripisuje stavovima kirurga nego dostupnosti radioterapijske opreme. Danas je prihvaćen stav da ženama koje su kandidatkinje za poštednu kirurgiju svakako treba ponuditi takav zahvat. Također iz medicinsko-pravnih razloga, točan razlog zašto je bolesnica koja ispunja kriterije za poštednu kirurgiju tretirana mastektomijom treba zabilježiti u medicinsku dokumentaciju.

Klinički i patološki čimbenici koji utječu na izbor bolesnica za poštednu kirurgiju zbog njihovog prihvaćenog utjecaja na lokalni recidiv su mlađu dob (ispod 35-39 godina), prisutnost ekstenzivne in situ komponente udružene s invazivnim tumorom, histološki gradus 3 i limfovaskularna invazija [5,6].

POŠTEDNA KIRURGIJA DOJKA

Kada se govori i poštednim kirurškim zahvatima kod karcinom dojke, najčešće se misli na dva postupka: kvadrantektomiju i široku biopsiju (segmentektomiju). Kvadrantektomija se bazira na mišljenju da je dojka organizirana u segmente, od kojih se svaki drenira u svoj vlastiti glavni mliječni kanal, i da se invazivni tumori šire niz kanalni sistem prema bradavici [7]. Činjenice su da su obje ove teorije netočne. Jedan glavni subareolarni vod moze drenirati veći dio dojke. Također je dokazano da se neoplazme dojke, invazivne i neinvazivne, šire kako prema bradavici tako i u svim drugim smjerovima. Tako je učinak kvadrantektomije više u odstranjenju tkiva dojke oko tumora nego u odstranjenju mliječnog kanala koji drenira taj dio dojke [8]. Jedna od ranih studija poštedne kirurgije dojke randomizirala je bolesnice u segmentektomije i kvadrantektomije. Značajno veći broj bolesnica koje su imale segmentektomiju imale su nekompletno odstranjenje tumora [9]. Ne iznenađuje zato da je broj lokalnih recidiva bio veći nakon segmentektomija, nego nakon više agresivnog zahvata kvadrantektomije, premda u preživljenju nije bilo razlike [7].

Druge nerandomizirane studije imale su sličan postotak lokalnih recidiva u obje skupine, kvadrantektomiji i segmentektomiji, uz uvjet da su kirurški rubovi bili bez tumora. Razlog zašto se kvadrantektomija više ne preporuča je da ostavlja značajno lošiji kozmetski rezultat nego segmentektomija. Zajednički stav je da većina bolesnica koje su kandidati za poštednu kirurgiju mogu biti adekvatno tretirane s širokom biopsijom i da nisu potrebni opsežniji zahvati kao kvadrantektomija [5,10].

Posebni tehnički detalji

Široka biopsija

Cilj široke biopsije (segmentektomije) je odstraniti invazivno i neinvazivno (in situ) žarište s 1 cm makroskopski zdravog okolnog tkiva dojke. Postoje kontroverze

koja incizija daje najbolji kozmetski rezultat. Orijentaciju kolagenih vlakana u koži i kožnih linija opisao je Langer [11] i te kožne linije i nabori na dojci su uglavnom cirkularni. Radovi Kraissl-a pokazale su da su kožne linije na dojci s minimumom napetosti više položene poprečno. U principu, incizije koje su paralelene linijama najmanje napetosti i orijentaciji kolagenih vlakana u koži, najbolje cijele i zarastaju ožiljkom s najmanje hipertrofije i keloidnih formacija. Važi i obrnuto incizije koje su pod pravim kutom na linije s minimumom tenzije i na položaj kolagenih vlakana, kao što okomita incizija u gornjem polu dojke ostavljaju kozmetski najlošije rezultate. Poznavanje Langerovih i Kraisslovih linija na dojci otvara kirurgu mogućnost postavljanja adekvatne incizije u poštednoj kirurgiji dojke.

Obično se incizija kože postavlja iznad tumora. Korištenje cirkumareolarnih incizija za odstranjenje karcinoma koji su udaljeni od bradavice se ne preporuča jer u slučaju potrebe reekscizije teško ju je napraviti kroz takvu cirkumareolarnu inciziju. Odstranjenje kože iznad tumora se preporuča samo u slučajevima ako je karcinom položen površno uz kožu ili ako sumnjamo na infiltraciju kože. Kozmetski rezultati nakon poštedne kirurgije dojke direktno su u vezi s količinom odstranjene kože dojke i ako je potrebno odstraniti više kože možemo očekivati lošiji kozmetski rezultat. Rutinska ekscizija kože iznad tumora pri izvođenju široke biopsije se ne preporuča u preporukama za liječenje raka dojke i neopravdano ju je raditi [5]. Također je važno raditi kraće incizije, jer duže incizije daju lošiji kozmetski izgled. U bolesnica kod kojih je potrebna reoperacija radi pozitivnih rubova nakon zahvata široke biopsije, obično se ekscidira prethodni ožiljak.

Nakon učinjene incizije kože, u području široke biopsije napravi se odvajanje kože, zajedno s potkožnim masnim tkivom, od tkiva dojke. Bitno je ostaviti sloj potkožnog masnog tkiva jer odvajanje samo kože u principu ostavlja loš kozmetski rezultat. Ako je tumor položen površno u dojci nije nužno odstraniti tkivo dojke ispod tumora sve do pektoralne fascije. U većine bolesnica potrebno je odstraniti tkivo dojke oko tumora i ispod, sve do pektoralne fascije da bi se osigurao zdravi rub ispod tumora. Kad se dođe do pektoralne fascije, tkivo dojke s tumorom se odvaja od fascije. Fasciju obično nije potrebno odstranjivati osim u slučajevima kad sumnjamo na infiltraciju ili je tumor na samom rubu tkiva dojke uz fasciju. U slučajevima infiltracije pektoralne muskulature tumorom potrebno je odstraniti dio mišića. Preparat se odmah po vađenju i prije slanja na patologiju obilježava radi orijentacije, šavovima, kopčma ili metalnim markerima. Metalne kopče pomažu kad se intraoperacijski preparat šalje na analizu i vidi eventualno postojanje mikrokalcifikata ili tumora na rubovima, što uvijetuje nastavak operacije i odstranjenje rubova gdje je tumor blizu kopči.

Osim standardne procijene rubova, u pojedinim centrima rade se dodatne biopsije oko mjesta široke biopsije i odstranjenje rubova bioptičke šupljine (tzv. cavity shavings) [12,13].

Razlog da se ova dva zahvata rutinski ne rade je taj što većina centara koja radi samo široku biopsiju ima odlične rezultate u lokalnoj kontroli bolesti primjenom tog postupka. Opravdanje dodatnih biopsija bioptičke šupljine i ekscizije rubova nalazi se u slučajevima sumnje na pozitivan rub.

Odstranjivanjem tumora iz dojke ostaje problem bioptičke šupljine. Manje bioptičke šupljine (< 5% tkiva dojke) mogu se ostaviti bez ikakvog dodatnog tretmana. Kod većih bioptičkih šupljina, ako se direktno šivaju rubovi tkiva dojke, obično naprave poremećaj oblika dojke. Veći defekti u dojci mogu se zatvoriti mobilizacijom okolnog tkiva dojke. Defekt u dojci ako se ostave bez ikakvog tretmana (defekti >10%) ispune se seromom i nakon resorpcije seroma ostavljaju ružne ožiljne kontrakture. Veći defekti dojke mogu se ispuniti i s mini režnjem širokog leđnog mišića [1,2]. Dren nije neophodan nakon učinjene široke biopsije i ne treba biti korišten rutinski. On ne štiti od nastanka hematoma a povećava postotak infekcija. Rez na koži dojke zatvara se u dva sloja, resorptivnim šavima a završni šav se stavlja subepidermalno. Stapler i pojedinačni vanjski šavi trebaju se izbjegavati kao metoda u zatvaranju rane kod operacija na dojci.

Komplikacije široke biopsije uključuju hematom, infekciju rane, nekompletnu eksciziju te loš kozmetski rezultat. Hematomi koji zahtijevaju evakuaciju su rijetki i čine manje od 2% komplikacija. Sekundarne infekcije rane čine 2-5% komplikacija i češće su u kombinaciji s odstranjenjem pazušnih limfnih čvorova. Nekompletna ekscizija bi trebala biti u rasponu od 10-25%. Najčešći problem nakon široke biopsije dojke je loš kozmetski rezultat.

Biopsija nepalpabilnog tumora

Nepalpabilne lezije u dojci mogu se lokalizirati prije operativnog zahvata na više načina. Najednostavnije je obilježavanjem na koži iznad lezije, injekcijom metilenskog modrila u leziju, radioizotopa, insercijom žice ili korištenjem intraoperacijskog ultrazvuka. Eksciziju nepalpabilnog tumora je lakše napraviti ako se incizija kože radi neposredno iznad lezije. Lokacija tumora se može odrediti na tri načina: kirurg može izračunati poziciju lezije na osnovi mamografskih slika, radiolog napravi oznaku na koži točno iznad tumora ili kirurg koristi gama kameru da locira područje s maksimumom radioaktivnosti. Ako se radi o mamografski vidljivoj leziji cilj je operacijom odstraniti i 1 cm zdravog tkiva što se provejrava radiološki.

Isto kao i za palpabilnu leziju, rubove preparata treba označiti i to najbolje metalnim kopčama ili ga fiksirati na metalnu rešetku tako da se dobije orijentacija na radiološkom snimanju. Radiološko obilježavanje preparata poboljšava postotak kompletnih ekscizija nepalpabilnih tumora [14]. Također je važna suradnja kirurga i patologa radi procjene adekvatnosti ekscizije.

Preporuća se zahvate na dojci raditi se u općoj anesteziji osim u osoba koje imaju neku od kontraindikacija za opću anesteziju.

FAKTORI LOKALNOG RECIDIVA KOD POŠTEDNIH OPERACIJA CA DOJKI

Postoje različiti podaci o pojavi recidiva nakon poštednih operacija kod invazivnih karcinoma dojki u kombinaciji sa radioterapijom. Većina recidiva, oko 80%, pojavljuje se na mjestu inicijalne ekscizije. Značajnu ulogu u odnosu na pojavu lokalnih recidiva ima odgovarajuća doza primjenjenog zračenja. Megavoltažna RT cijele dojke u dozi od 4.500-5000 cGy aplicirana kroz 3-5 tjedana predstavlja rutinski postupak. RT značajno reducira postotak lokalnog recidiva a podaci pokazuju da poboljšava ukupno preživljenje [15].

Trenutno se provode studije koje evaluiraju učinak lokalne radioterapije, tijekom ili neposredno nakon kirurškog zahvata u odnosu na zračenje cijele dojke. Rezultati ovih studija još nisu poznati. Kod radioterapije cijele dojke učinak zračenja može se povećati primjenom povećane doze zračenja na tumorsko ležište (boosting).Tako se reducira postotak lokalnog recidiva specijalno kod mlađih žena [17].

Faktori lokalnog recidiva u odnosu na bolesnice

Lokalni recidiv poslije poštednih operacija dojki značajno je veći kod mlađih bolesnica u odnosu na bolesnice iznad 65 godina [18].

Trenutno se provodi rendomizirana studija o tome koje starije bolesnice sa limitirajućim faktorima za lokalni recidiv a sa hormon senzitivnim tumorima mogu izbjeći RT.

Dosadašnje studije pokazale su da je lokalni recidiv manji u žena sa većim grudima a što se objašnjava većom ekscizijom ili možda promjenama u metabolizmu steroida jer je poznato da je mast mjesto konverzije androgena u estrogen. Familijarna genska predispozicija za karcinom dojke predisponira ove pacijentice za veći postotak lokalnog recidiva ukoliko se ne podvrgnu ovarijektomiji kojom se rizik lokalnog recidiva svodi kao i na ostalu populaciju.

Faktori lokalnog recidiva u odnosu na tumor

Lokalizacija, veličina tumora, prisutnost kožne retrakcije i retrakcije bradavice, pozitivni ili negativni limfni čvorovi kao i hormonski receptorski status ne predstavljaju konzistentne faktore lokalnog recidiva poslije poštednih operativnih zahvata tumora dojki.

Veličina tumora

Samo 3 od 28 studija potvrđuju vezu između veličine tumora i lokalnog recidiva (19-2l). Velika bostonska studija pokazuje suprotno tj. da je najmanje lokalnih recidiva bilo kod tumora preko 4 cm.

Gradus tumora

U odnosu na gradus tumora izvješteno je da je lokalnih recidiva bilo manje kod tumora gradus 1, a veći kod tumora gradus 3 u odnosu na tumore gradus 2. Relativni rizik lokalnog recidiva kod tumora gradus 1 u odnosu na tumore gradus 2 i 3 je 1,5 puta veći [22,23]. Britansko udruženje onkoloških kirurga provodi randomiziranu studiju pacijenata sa tumorima gradus 1 i negativnim limfnim čvorovima, specijalnim tumorima bez daljnjeg tretmana, Tamoxifen, raidioterapija sama i radijoterapija i Tamoxifen zajedno. Rezultati nisu još objavljeni, ali su pokazali da je najmanje lokalnih recidiva bilo u grupi bolesnica koji su imale radioterapiju + Tamoxifen. Puno više lokalnih recidiva bilo je u pacijenata bez daljnjeg tretmana, a malo kod pacijenata sa radioterapijom ili Tamoxifenom.

Histološki tip

Prema histološkom tipu nema razlike u postotku lokalnog recidiva između lobularnog i duktalnog karcinoma dojke. Jedna studija je sugerirala da je lokalni recidiv kod lobularnog karcinoma vezan uz multifokalnost tumora što ostale studije nisu potvrdile [24]. Kod bolesnika sa lobularnim karcinomom postoji veća mogućnost inkompletne ekscizije. Kod ovih bolesnica specijalna pažnja treba biti posvećena kod provedbe cor biopsije.

Limfovaskularna invazija

Povećanje lokalnog recidiva dokazana je u većini, ali ne u svim studijama, a u svezi limfovaskularne invazije i lokalnog recidiva [18,25]. Limfovaskularna invazija je učestalija kod mlađih pacijentica <35 godina a manje učestala kod pacijentica >50 godina.

Ekstenzivna in situ komponenta (EIC)

Histološki čimbenik često prikazivan kao uzrok povećanog lokalnog recidiva je EIC. Razne studije (u tijeku) su pokazale da je lokalni recidiv 3-4 puta viši kod tumora sa EIC. Mnoge nedavne studije su pokazale da je u pacijentica koje su imale EIC i pozitivni rub lokalni recidiv bio velik, za razliku od pacijentica sa čistim rubom koje nisu imale veći postotak lokalnog recidiva. Uočen je značajno veći postotak EIC u mlađih pacijentica, čime se isto može objasniti povećanje postotka lokalnih recidiva u mlađih pacijentica [23].

Multipli tumori

Bolesnice s makroskopskim multiplim tumorom imaju više izgleda za razvoj lokalnog recidiva od pacijentica sa unifokalnim tumorom. Ako je multifokalnost identificirana od strane patologa, postotak lokalnog recidiva je prihvatljiv ukoliko su rubovi ekscizije čisti [25].

Faktori rizika u odnosu na tretman

Najvažniji faktor smanjenja postotka lokalnog recidiva je mikroskopski čisti rub sa širinom normalnog tkiva većeg od 1 mm oko karcinoma u svim smjerovima. Kontroverzna su mišljenja o veličini-širini zdravog tkiva kojeg treba ekscidirati i kako definirati pozitivan rub. Neke studije definiraju pozitivan rub ako se tumor nalazi na rubu ekscizije, druge ako je tumor unutar 1 mm ili neke studije govore o 2 mm od ruba. Suprotno, negativan rub se različito definira kao: tumor nije na rubu, 1 mm ili više tkiva od invazivnog tumora ili in situ tumora. Kakve god definicije koristili skoro sve studije pokazaju da je povećan postotak lokalnog recidiva u bolesnica sa pozitivnim ili zahvaćenim rubom ekscizije i to od 1.4-9 puta više nego u bolesnica sa negativnim rubom [20,25]. U studiji koja je obuhvatila 119 pacijentica sa pozitivnim rubom i pacijentica s negativnim rubom i reekscizijom, bolesnice s negativnim rubom nisu imale lokalnog recidiva, dok je 22% bolesnica sa pozitivnim rubom imalo lokalni recidiv [26]. Što se tiče širine čistog ruba i lokalnog recidiva, jedna je studija od 509 bolesnica pokazala da je kroz 6 godina lokalni recidiv s pozitivnim rubom 3.83 puta bio veći nego kod bolesnica sa zdravim rubom ili rubom širine od 5 mm. Širina čistog ruba od 0 do 5 mm, u odnosno sa manjim od 2 mm nije imala značajniji postotak recidiva od onih sa širinom ruba od 2 do 5 mm. Ova studija potvrđuje da je čisti rub ekscizije esencijalan, ali širina normalnog tkiva nije toliko važna [27]. U posebnoj bostonskoj studiji pacjentice sa pozitivnim ekstenzivnim rubom imale su neprihvatljiv lokalni recidiv unutar 8 godina od 27% [28]. Pacijentice koje su imale samo fokalno pozitivni rub ekscizije imale su recidiv u istom periodu od 14%. Bolesnice koje su imale čist rub, ali tumor unutar 1 mm ili čist rub više od 1 mm imale su identičan lokalni recidiv od 7% unutar 8 godina. Čisti rubovi i sa što većom širinom su imperativ za žene ispod 45 god. života [27]. Bolesnice sa EIC i pozitivnim rubom ekscizije imale su 37% recidiva u bostonskoj studiji [28], a 21% u stanfordskoj studiji [26]. Pacijentice sa EIC i negativnim rubom ekscizije nisu imale lokalnog recidiva. Obje studije pokazaju manji postotak recidiva kod pacijentica sa EIC, ako su rubovi ekscizije čisti. Kod pozitivnog ruba kod bolesnica sa učinjenom reekscizijom incidencija rezidualnog tumora je 30% [29]. Kod bolesnica sa preko 2 lokusa (fokusa) mikroskopski pozitivnog ruba imali su incidenciju od 65% rezidualnog tumora, za razliku od pacijentica sa manje od 2 fokusa na rubu koje su imale znatno manju incidenciju rezidualnog tumora. Ove studije govore i to da ukoliko u reekscidiranom materijalu nema rezidue tumora, lokalni recidiv se pojavljuje u 4% bolesnica kroz 4.7 godina. Usporedno sa pacijenticama koje imaju reziduu tumora u reekscidiranom materijalu su imale 13% lokalnog recidiva u istom periodu. Zapaženo je da mlađe pacijentice od 50 godina imaju više rezdualnog tumora u reekscidiranom tkivu. Ovo navodi na zaključak da većina pacijentica koje se podvrgnu reekscizijiji nemaju benefit od ove procedure. Pacijentice s rijetkim tkivom dojke i dobro diferenciranom lezijom nemaju veći benefit kod reekscizijskih procedura, ako je rub ekscizije blizu

tumora ili fokalno pozitivan, ali kod mlađih sa gustim tkivom imaju veću korist od reekscizije za dobivanje čistog ekscizijskog ruba [28,27,29].

Adjuvantna-sistemska terapija

Tamoxifen i kemoterapija uz RT reduciraju lokalni recidiv poslije poštednih operacija dojki. Tamoxifen i kemoterapija bez RT ne zadovoljavaju u lokalnoj kontroli bolesti. Interval između operacije i RT trebao bi biti što manji [30,31].

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA KOZMETSKI ISHOD NAKON POŠTEDNE KIRURGIJE DOJKE

Važnost dobrog kozmetskog ishoda nakon poštedne kirurgije dojke pokazana je u Notthinghamskoj studiji [32], koja je ukazala na značajnu povezanost između kozmetskog ishoda i razine tjeskobe, depresije, tjelesnog izgleda, seksualnosti i samopouzdanja pacijentica. Čimbenike koje utječu na kozmetski ishod nakon poštedne kirurgije dojke možemo podijeliti na čimbenike ovisne o pacijentu, tumoru te ovisne o kirurškom zahvatu.

Čimbenici pacijenta povezani s lošijim kozmetskim ishodom su dob pacijentice, odnosno kod starijih žena češći je loš kozmetski ishod [34], te veličina dojki, jer je u većim dojkama pojačan nastanak fibroze što također djeluje nepovoljno na završni rezultat. Obzirom na volumen tkiva dojke koji se mora odstraniti kod poštedne kirurgije karcinoma u maloj dojci, kod nekih pacijentica s malim dojkama rezultat može biti nepovoljan [34]. Najbolji ishod imaju pacijentica s umjereno velikim i srednje velikim dojkama.

Veličina i lokacija tumora su također čimbenici koji utječu na kozmetski ishod. Naime, kod većih tumora češći je lošiji kozmetski ishod [4,5]. Također i kod malih nepalpabilnih tumora može završni rezultat biti nepovoljan. Razlog je što se često odstrani neproporcionalno velik volumen tkiva dojke, a da bi se osiguralo da je svo zloćudno tkivo odstranjeno, tako da je moguće da sve pacijentice s jako malim, nepalpabilnim tumorima nemaju bolji kozmetski ishod od onih pacijentica s malim palpabilnim tumorima [34].

Obzirom na lokaciju tumora, kod tumora smještenih u gornjem vanjskom kvadrantu može se očekivati bolji kozmetski ishod, dok su nakon kirurškog zahvata zbog tumora u donjoj polovici dojke, a koji uključuju i velik pomak mamile, kozmetski ishodi lošiji. Ekscizija mamile i areole koja je potrebna kod centralno smještenih tumora, ima veliki učinak na kozmetski ishod [34], te su se centralno smješteni tumori smatrali relativnom kontraindikacijom za poštednu kirurgiju dojke, iako istraživanja pokazuju da ti tumori nemaju značajno povećani rizik od lokalnog recidiva u usporedbi s perifernije smještenim tumorima. Karcinome koji se smješteni odmah ispod mamile i areole moguće je u potpunosti ekscidirati uz ispunjenje defekta s

rotirajućim lokalnim režnjem iz donjeg dijela dojke. Taj postupak se zove centralna kvadrantektomija i daje zadovoljavajuće dugotrajne rezultate.

Od čimbenika vezanih uz sam operativni zahvat, najvažniji je opseg kirurške ekscizije ili volumen odstranjenog tkiva dojke [34,33]. Pri tome se lošiji kozmetski rezultat može očekivati nakon kvadrantektomije u usporedbi s širokom ekscizijom [1,2]. Jedan način za rješavanje tog problema je izvođenje kontralateralne kvadrantektomije. Opisane su i druge tehnike, koje uključuju upotrebu lokalnih režnjeva, silikonskih implantata te mišićnih režnjeva. Bez obzira na upotrijebljenu tehniku, gotovo sva istraživanja su pokazala da je kozmetski ishod povezan s volumenom, odnosno težinom odstranjenog tkiva dojke [34], s tim da je najvažniji čimbenik postotak odstranjenog tkiva dojke. Kod ekscizija kod kojih se odstrani manje od 10% tkiva dojke kozmetski ishod je dobar, dok se kod ekscizija s više od 10% odstranjenog tkiva dojke može očekivati loš rezultat. U slučaju da se mora odstraniti više od 10% tkiva dojke, onda treba razmisliti o zamjeni tkiva s malim režnjem *m. latissimusa dorsi* [4,5], onkoplastičnom redukcijom parenhima, neoadjuvantnom sistemnom liječenju ili mastektomijom, s ili bez primarne rekonstrukcije.

Kod reekscizije i ponovljenih operativnih zahvata, obzirom na povećan volumen odstranjenog tkiva dojke, može se očekivati negativan učinak na kozmetski ishod [34,33]. Obzirom na dužinu postoperativnog ožiljka, neke studije nisu našle povezanost između dužine ožiljka i pacijentove procjene o kozmetskom učinku [6], dok druga istraživanja ukazuju na značajan učinak dužine ožiljka na kozmetski ishod [7] i zadovoljstvo pacijentica [16]. Odstranjenje limfnih čvorova iz pazuha ima lošiji učinak na kozmetski ishod od sentinel biopsije limfnog čvora iz pazuha, primarno radi povećanog rizika od edema dojke [34]. Također su i postoperativne komplikacije, kao što su serom, hematom i postoperativna infekcija povezane s lošijim završnim rezultatom [34].

Povećanje doze postoperativnog zračenja, osobito uz primjenu boost doza, ima negativan učinak na kozmetski ishod [6-10]. Tri godine nakon radioterapije dolazi do stabiliziranja učinaka zračenja na tretiranu dojku. Kasnija posljedica zračenja je fibroza tkiva koja dovodi do retrakcije i deformacije dojke. Tijekom vremena zračena dojka brže gubi tkivo nego suprotna dojka, te neki pacijenti razviju asimetriju nakon mnogo godina. Također, zračena dojka, u slučaju dobivanja na tjelesnoj težini, ne povećava se u istoj mjeri kao i netretirana dojka, što dovodi do asimetrije dojki, iako je prvotni kozmetski ishod bio dobar. Boost doze zračenja dovode do pojačana fibroze tkiva i promjena kože, što ima negativan učinka na završni rezultat [9,33,7,8,10].

ZAKLJUČAK

Poštedni kirurški zahvati s postoperacijskom iradijacijom predstavljaju, u odabranim grupama bolesnica, jednako siguran pristup liječenju karcinoma dojke kao

i ekstenzivniji operacijski zahvati (mastektomija). Pri tom poštedni zahvat mora podrazumijevati adekvatnu širinu ekscizije s zdravim tumorski rubom. Literaturni navodi ukazuju na povećan broj lokalnih recidiva nakon poštednih kirurških zahvata kod karcinoma dojke, u mlađih bolesnica. Utjecaj histoloških karakteristika, tumorskog gradusa, prisustva ekstenzivne intraduktalne komponente kao i limfovaskularne invazije treba imati u vidu kod donošenja odluke o odabiru kirurškog postupka. S ciljem postizanja prihvatljivog kozmetskog rezultata nakon poštednih kirurških zahvata, isti ne bi trebao uključivati odstranjenje više od 10% volumena dojke. Uočen je viši postotak sistemske diseminacije u bolesnica koje su unutar pet godina nakon poštednog zahvata razvile lokalni recidiv. Kirurški postupak nakon pojave lokalnog recidiva nakon poštednog kiruškog zahvata, najčešće je mastektomija, ali ni ponovna reekscizija u odabranim slučajevima nije isključena. Petogodišnja hormonalna terapija u hormonski ovisnih tumora smanjuje pojavu lokalnog recidiva i pojavnost karcinoma druge dojke.

Literatura

[1] Dixon JM, Venizelos B, Chan P. Latissimus dorsi mini-flap: a technique for extending breast conservation. Breast 2002; 11:58-65.

[2] Raja MAK, Straker VF, Rainsbury RM. Extending the role of breast-conserving surgery by immediate volume replacement. Br J Surg 1997; 84:101-5.

[3] Fisher ER, Sass R, Fisher B et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6): relation of local breast recurrence to multicentricity. Cancer 1986; 57:1717-24.

[4] Kurtz JM, Jacquemier G, Amalaric R et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. Ann Surg 1990; 212:38-44.

[5] NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 265:391-5.

[6] Holland DR, Connolly JL, Gelman R et al. The presence of an extensive intraductal component (EIC) following a limited excision predicts for prominent residual disease in the remainder of the breast. J Clin Oncol 1990; 8:113-18.

[7] Veronesi U, Banfi A, Salvadore B et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term results of a randomised trial. Eur J Cancer 1990; 26:668-70.

[8] Ghossein NA, Alpert S, Barba J et al. Importance of adequate surgical excision prior to radiotherapy in the local control of breast cancer in patients treated conservatively. Arch Surg 1992; 127:411-15.

[9] Veronesi U, Volterrani F, Luini A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer 1990; 16:671-3.

[10] Fisher B, Wolmark N, Fisher ER. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological and radiation considerations. World J Surg 1985; 96:692-8.

[11] Langer K. Zur anatomic and physiologic der Haut. Huber Die Spaltbarkiet Der Cutis. S-b-Akad Wiss Weir 1861; 44:19-46.

[12] Vallasiadou K, Young OE, Dixon JM. Current practices in breast conservation surgery: results of a questionnaire. Br J Surg 2003; 90:44.

[13] Beck NE, Bradburn MJ, Vincenti AC et al. Detection of residual disease following breast-conserving surgery. Br J Surg 1998; 85:1273-6.

[14] Nedelman R, Dixon JM. Marking of specimens in patients undergoing stereotactic wide local excision for breast cancer. Br J Surg 1992; 79:55.

[15] Dixon JM, Gregory K, Johnston S et al. Breast cancer: non-metastatic. Clin Evid Concise 2002; 8:355-9.

[16] Zafrani B, Viehl P, Fourqhet A et al. Conservative treatment of early breast cancer: prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival. Long term results. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:1645-50.

[17] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001; 345:1378-87.

[18] Kurtz JM. Factors influencing the risk of local recurrence in the breast. Eur J Cancer 1992; 28:660-6.

[19] Asgiersson KS, McCulley SJ, Pinder SE et al. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservation therapy. Eur J Cancer 2003; 39:2462-9

[20] Haffty BG, Fischer D, Rose M et al. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. J Clin Oncol 1991; 6:997-1003.

[21] Eberlein TG, Connolly JN, Schnitt JS et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. The influence of tumour size. Arch Surg 1990; 125:771-9.

[22] Clarke DH, Le MG, Sarrazin D et al. Analysis of local–regional relapse in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institut Gustave-Roussy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:137-45.

[23] Kurtz JM, Jacquemier G, Amalric R et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. Cancer 1990; 65:1867-78.

[24] Mate TP, Carter D, Fischer DB et al. A clinical and histopathological analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and stage II breast carcinoma. Cancer 1986; 58:1995-2002.

[25] Calle R, Vilcoq JR, Zafrani B. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:873-8.

[26] Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. Cancer 1995; 76:259-67.

[27] Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R et al. Extent of 'margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. Radiat Oncol Invest 1999; 7:111-17.

[28] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Cancer 1996; 78:1921-8.

[29] Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. Am J Clin Oncol 2002; 25:438-41.

[30] Wazer DE, DiPetrillo T, Schmidt-Ullrich R et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J Clin Oncol 1992; 10:356-63.

[31] Haffty BG, Fischer D, Beinfield M et al. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:293-8.

[32] Sharif K, Al-Ghazal SK, Blamey RW. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer. Breast 1999; 8:162-8.

[33] Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast conserving therapy versus mastectomy in early stage breast cancer: a meta-analysis of 10 year survival. Cancer J Sci Am 1997; 3:6-12.

[34] Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey, RW. "Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. Eur J Cancer 2000; 36:1938-43.

UDK 618.19-006-08
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

KAKO SPRIJEČITI I ISPRAVITI ASIMETRIJU I DEFORMACIJU DOJKE KOD KIRURŠKOG LIJEČENJA KARCINOMA S OČUVANJEM DOJKE

Davor Mijatović, Radojko Ivrlač, Krešimir Bulić, Zoran Veir, Dinko Bagatin, Bruno Cvjetičanin, Anto Dujmović, Mladen Duduković, Sanda Smuđ

Zavod za plastičnu kirurgiju i kirurgiju dojke, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Sažetak

Rad prikazuje tehnike onkoplastične kirurgije glede prevencije deformiteta i asimetrije dojke koji mogu nastati nakon poštedne operacije. Prikazana je sistematizacija defekata i prijedlozi za njihovo korigiranje uz poštivanje radikaliteta operacijskog zahvata u liječenju karcinoma dojke poštednom operacijom.

Ključne riječi: klasifikacijski sustav defekata, tip defekta, rekonstrukcijske metode

Porast poštednih operacija kod kirurškog liječenja karcinoma dojke vidljiv je u našem svakodnevnom radu kao i u podacima iz stručne literature koja obrađuje problematiku kirurškog liječenja kracinoma dojke u ranoj fazi.

Trend porasta poštednih operacija uzrokovan je razvojem dijagnostičkih metoda, povečanjem dostupnosti specifičnih dijagnostičkih metoda (MRI), porastom i poboljšanjem preventivnih mamografskih kampanja sa posljedičnim porastom detekcije karcinoma dojke u ranoj fazi kao i sve prisutnijem djelovanjem medija koji prepoznaju važnost u prevenciji i ranom otkrivanju raka dojke [1,3,8].

Prema podacima iz literature, nakon poštednih zahvata u 20%-30% pacijentica evidentiran je nezadovoljavajući kozmetski postoperativni rezultat u smislu nastanka raznih oblika deformiteta i (ili) asimetrije dojke [1,3,8].

Znakovito je da se u stručnoj literaturi iznimno rijetko mogu naći studije koje obrađuju problematiku kozmetskog postoperacijskog rezultata tako da se gotovo može reći da je problem podcijenjen, iako je u svakodnevnoj praksi problem vidljiv i prisutan.

Razlog zašto je tako, objašnjava se činjenicom da se pacijentice često nevoljko odlučuju za dodatni operacijski zahvat koji bi ispravio nastali deformitet dojke ili asimetriju ili da nisu upoznate sa mogućnostima i metodama kirurškog liječenja deformiteta što je zapravo najčešći slučaj [1,3,8].

Zašto deformiteti i(ili) asimetrije nastaju nakon poštednih operacija je jasno svakom od nas koji se bavimo kirurgijom dojke. Količina odstranjenog tkiva, veličina dojke i izgled dojke čimbenici su koji utječu na postoperacijski rezultat [1,3,8].

Iako je u Hrvatskoj najčešće slučaj da kirurzi, subspecijalisti plastične i rekonstruktivne kirurgije operiraju bolesnice sa rakom dojke rezultati koji su vidljivi nakon poštednih operacijskih zahvata u određenom postotku nisu zadovoljavajući.

Točan postotak nije poznat zbog naše poznate boljke da nema baza podataka, pravilne evidencije, fotodokumentacije i studija koje bi pokazale egzaktan podatak koliko je pacijentica nezadovoljno postoperacijskim rezultatom i koliko objektivno stvaramo deformiteta.

Rezultati nisu zadovoljavajući i zbog rijetke primjene kirurških metoda korekcije deformiteta i asimetrije nakon poštednih zahvata a razlog za neprimjenu nije neznanje već posve osoban stav kirurga prema tom problemu.

Razmišljanje o postoperacijskom deformitetu u smislu „bitno da joj spasimo glavu a kako izgleda to nije bitno" često je u nas i potpuno je neprihvatljivo u današnje vrijeme kada je svijest o vlastitom izgledu jedan od važnih čimbenika sveukupne kvalitete života.

Kirurški konflikt između izbora resekcijskog zahvata kako bi se postigla optimalna radikalnost u liječenju karcinoma dojke i izbjegavanja deformiteta i asimetrije koja se može pojaviti nakon takvog zahvata, može se minimizirati primjenom onkoplastičnih načela [1,3,8].

Termin onkoplastična kirurgija u svijetu sve je pojavnija. Razvoj onkoplastične kiurgije baziran je na povezanosti i uskoj suradnji između onkološkog kirurga i plastičnog kirurga.

Koncept onkoplastične kirurgije uključuje operacijski zahvat karcinoma dojke sa očuvanjem dojke i upotrebu nekih od tehnika u preoblikovanju dojke. Takav pristup omogučava napredak u završnom postoperacijskom kozmetskom rezultatu i štoviše, proširuje indikaciju za poštedni zahvat na dojci bez smanjenja onkološke sigurnosti. U svijetu je koncept onkoplastične kirurgije konsolidiran i postat će uobičajena praksa u bliskoj budućnosti. Glavni ralozi za to su, smanjenje troškova liječenja jer se odstranjenje karcinoma i primjena nekog od rekonstruktivnih zahvata obavlja u jednom boravku te manji broj lokalnih recidiva zbog mogućnosti da se prilikom odstranjenja tumora postignu široke i sigurne granice [1,3,8].

U nekim zemljama, primjerice u Velikoj Britaniji glede kirurškog liječenja karcinoma dojke otišli su još dalje uvodeći u praksu specijalizaciju kirurga za dojku (breast surgeon). Edukacija kirurga takve specijalnosti djelovanja uključuje uz onkološki pri-

stup u kirurškom liječenju i upoznavanje te trening svih metoda u plastičnoj i rekonstruktivnoj kirurgiji koji se primjenjuju u rekonstrukcijskim zahvatima dojke [3].

Iako ovakav pristup može izgledati ograničavajući u smislu kirurške širine mišljenja smo da je to ispravan stav u razvoju kirurške struke iz više razloga.

Prvo, ovakav model iako ne doslovce tako ograničavajući prisutan je u određenom dijelu i kod nas. Kao što smo ranije spomenuli u većini slučajeva operacijske zahvate na dojci u Hrvatskoj izvode kirurzi, subspecijalisti plastične i rekonstruktivne kirurgije.

Drugo, porast broja bolesnica koje obole od karcinoma dojke je u porastu, stoga strukovno fokusiranje u smislu bavljenja sa tim problema ima veliku opravdanost.

Treće, ovakav model omogućava da liječenje karcinoma dojke bude u cijelosti zadovoljavajuće glede kirurško-onkološke radikalnosti i zadovoljavajućeg postoperacijskog estetskog rezultata.

Poštedni operacijski zahvati na dojci važan su čimbenik u liječenju karcinoma dojke. Studije pokazuju da su rezultati glede ishoda preživljenja bolesnica usporedivi sa rezultatima radikalnih kirurških zahvata [1,3,8].

Usprkos činjenici da se većina defekata nakon poštednog operacijskog zahvata mogu riješiti na jednostavan način, primjerice primjenom direktnih šavova na žlijezdanom tkivu, estetski postoperacijski rezultat može biti nepredvidiv što na kraju može dovesti do neželjenog rezultata [2,3,7,8].

Među mnogim operacijskim tehnikama i opcijama, lokalni žlijezdani i kožnožlijezdani režnjevi, redukcijske mamoplastike peteljkasti i mikrovaskularni režnjevi su najčešće primjenjivane tehnike [4-6].

Međutim, prema literaturi koja obrađuje ovu problematiku, konsenzus koju tehniku je najbolje primjeniti u određenom slučaju i algoritam primjene, do sada nije postignut [4-6].

Kako bi se onkoplastični zahvat mogao pravilno izvesti, potrebno je imati klasifikacijski sustav koji omogućuje planiranje takvog zahvata [3-8].

U literaturi postoji nekoliko pokušaja, odnosno prijedloga klasifikacije defekata od kojih se rad Munhoza i suradnika izdvaja logikom i preciznošću [4].

Njihov klasifikacijski sustav nastao je nakon evaluacije 301 pacijentice kod kojih je učinjen poštedni kirurški zahvat sa ili bez primjene rekonstruktivnog zahvata u smislu prevencije postoperativnih deformiteta i(ili) postoperativne asimetrije. Čimbenici procjene bili su nastali defekt dojke u relaciji prema incijalnom volumenu dojke, veličina tumora dojke, veličina i lokalizacija defekta te količina ostatnog tkiva dojke [4].

Klasifikacijski sustav za defekte nastale nakon poštednog kirurškog zahvata

Tip defekta I nastaje nakon resekcije u manjih dojki bez ptoze (veličina košarice grudnjaka A i B) i ima tri podgrupe:

Tip Ia su minimalni defekti koji ne uzrokuju promjenu u volumenu dojke ili distorziju oblika dojke. Ti defekti nastaju nakon resekcije 10-15% tkiva od ukupnog volumena dojke.

Tip Ib uključuje umjerene defekte koji uzrokuju promjenu u volumenu dojke i/ili distorziju oblika dojke ili asimetriju. Takvi defekti nastaju nakon resekcije 15-40% tkiva od ukupnog volumena dojke.

Tip Ic defekta nastaje nakon resekcije više od 40% ukupnog volumena dojke. Radi se o defektima koji uzrokuju značajne promjene u volumenu dojke i distorziju oblika te znatnu asimetriju.

Tip defekta II nastaje nakon resekcije tkiva u dojki srednje velikog volumena (košarica grudnjaka C) bez ptoze. Kao i tip I i ova grupa defekata ima tri podgrupe.

Tip IIa označava manje defekte koji ne uzrokuju velike promjene u volumenu i obliku dojke.

Tip IIb su defekti koji uzrokuju umjerene promjene u volumenu i obliku dojke a tip IIc su defekti koji urokuju značajne promjene u obliku i volumenu dojke te znatnu asimetriju dojke.

Tip defekta III nastaje nakon resekcije tkiva u velikih dojki sa izraženom ptozom (košarica grudnjaka D).

Manji defekti koji ne urokuju promjene u volumenu označeni su kao IIIa, srednje izraženi defekti su označeni kao IIIb te kao IIIc defekti koji dovode do velikih promjena u volumenu dojke i asimetriju.

Rekonstruktivni postupci koje Munhoz i suradnici preferiraju i predlažu a prikazani su i u radovima drugih autora glede prevencije i(ili) korekcije stečenih defekata su lokalni kožno-žlijezdani režnjevi, lateralni torakodorzalni režanj, bilateralna mastopeksija, redukcijska mamaplastika, lastisimus dorzi miokutani režanj sa ili bez silikonskog implantata, mastektomija uz poštedu kože sa latisimus mišićnim ili kožnomišićnim režnjem uz silikonski implantat te razne abdominalne režnjeve (DIEP, SIEP, PUP, TRAM) [4-6].

Rekonstruktivni postupci primjenjivi prema klasifikacijskom sustavu za defekte nastale nakon poštednog kirurškog zahvata.

Za tipove defekata označeni kao Ia, Iia i IIIa koji su svojim oblikom pretežno sferični ili nepravilnog oblika predlaže se rekonstrukcija kožno-žlijezdanim režnjevima ili žlijedanim režnjevima koji se pomiću ispod kože kako bi se ispunio nastali defekt.

Tip defekta Ib

U bolesnica sa lateralno smještenim defektom preporučuje se upotreba lateralnog torakodorzalnog režnja. Na lateralnom dijelu torakalnog zida oblikuje se režanj

trokutastog oblika. Količina pripadajućeg potkožnog veziva za volumen režnja ispita se prethodnim pinch testom. Osovina režnja nalazi se u lateralnim dijelovima inframamarnog sulkusa.

Za defekte smještene u središnjem i medijalnom dijelu dojke potrebno je koristiti latisimus dorzi miokutani režanj [4].

Tip defekta Ic

Uobičajeno je da se kod takvih defekata zahvat proširi u mastektomiju uz poštedu kože a izbor rekonstruktivnog zahvata prepušten je kirugu. U pacijentica sa dovoljnim volumenom trbuha rekonstrukcija se može izvršiti sa nekim od abdominalnih režnjeva. Izbor da li će se upotrijebiti slobodni ili vezani režanj ovisi o statusu recipijentnih krvnih žila. U pacijentica bez adekvatnog volumena može se uputrijebiti latisimus dorzi miokutani režanj s silikonskim implantatom te eventualna kontralateralna redukcijska mamoplastika ako za to postoji potreba [4].

Tip defekta IIb

Ovakvi defekti se najčešće zbrinjavaju obostranom redukcijskom mamoplastikom. Za tumore smještene u donjem polu dojke u resekciju tumora i okolnog tkiva može se uključiti u onaj dio žlijezdanog tkiva koji se ionako odstranjuje kod redukcijske mamoplastike po Lejour-u (superior pedicle). Kod tumora koji su smješteni u gornjem polu dojke za ispunjenje defekta koristi se donji dio žlijezdanog tkiva dojke kao kod redukcijske mamoplastike sa donjim pediklom. Za središnje i vanjske defekte tehnika superomedijalne ili superolateralne mamaplastike je metoda izbora [4].

Tip defekta IIc

Usloženost u ovom slučaju nalaže individualni pristup svakoj bolesnici ponaosob. Defekti se analiziraju prema odnosu veličine samog defekta i preostalog žlijezdanog parenhima. Pacijent se mora postaviti u sjedeći položaj kako bi se ispravno procijenilo da li postoji adekvatna količina žlijezdanog parenhima. Ako postoji, defekt se subklasificira kao odgovarajući te se rekonstrukcija izvrši sa ekstendiranim lateralnim torakodorzalnim režnjem ili latisimus miokutanim režnjem. Ukoliko tkiva nema dovoljno potrebno je učiniti mastektomiju s očuvanjem kože i rekonstrukciju dojke tehnikom po izboru [4].

Tip defekta IIIb

Ovi defekti se rekonstruiraju ovisno o položaju tumora, tehnikama redukcijske mamaplastike (gornji ili donji pedikl). U većini slučajeva kontralateralna redukcijska mamoplastika je potrebna [4].

Tip IIIc

Individualna procjena odnosa defekt-ostatno tkivo dojke. Koriste se tehnike redukcijske mamaplastike ili mastektomija sa poštedom kožnog pokrivača uz rekonstrukciju različitim tehnikama vezanim ili slobodnim režnjevima [4].

Navedeni operacijski postupci za korekciju deformiteta i ispravljanje asimetrije standardni su zahvati u plastično-rekonstruktivnoj kirurgiji. Uz njih potrebno je navesti i neke druge zahvate koji se mogu primjeniti kao što su deepitelizacija areolarnog ruba, imedijatna rekonstrukcija primjenom tkivnih ekspandera za dojku, lipofiling i upotreba prilagodljivih silikonskih implantata kao što su implantat po Beckeru i Spectra implantat [1,2,4-8].

U planiranju kirurškog liječenja karcinoma dojke primjenom poštedne operacije kao i planiranju korekcije deformiteta ili asimetrije dojke uz upotrebu neke od navedenih metoda rekonstrukcije dojke potrebno je obratiti iznimnu pozornost na intraoperativni status udaljenosti tumora od rubova preparata [4-8].

Učestalost lokalnog recidiva karcinoma dojke je proporcionalna veličini tumora i udaljenosti tumora od resekcijskih rubova preparata. Sigurne, odnosno čiste rubove preparata teže je postići kod nekih tumora, primjerice infiltrativnog lobularnog karcinoma dojke, velikih tumora ili multicentričnih tumora. Dakle, dobra preoperativna dijagnostika, preoperativno planiranje operacijskog zahvata, pravilno označavanje rubova preparata i dobra suradnja sa patologom osnova su za sigurnost primjene poštedne operacije karcinoma dojke kao i primjenu metoda za korekciju eventualnih deformiteta i asimetrije [4-8].

Iako u većini slučajeva poštedna operacija karcinoma dojke ne dovodi do postoperativnih deformiteta i asimetrije u određenim slučajevima zbog međuovisnosti između veličine tumora, veličine dojke i količine odstranjenog tkiva dojke oko tumora potrebno je primjeniti neku od navedenih rekonstruktivnih metoda.

Pravilno planiranje takvog zahvata ovisi o sistematizaciji defekata kako bi se na taj način za rekonstrukciju odbarao najbolji postupak vodeći se primarno postizanju onkološke sigurnosti odnosno dovoljnog radikaliteta u liječenju karcinoma dojke.

Literatura

[1] Urban AC. New classification for oncoplastic procedures in surgical practice. The Breast 2008;17:321-322.

[2] Petit JY. Tehnical trick to improve the cosmetic results of breast conserving treatment. The Breast 2007;16:13-16.

[3] Fisher BF. Twenty year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lupmectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. The New England Journal of Medecine 2002;347:1233-1241.

[4] Munhoz AM. Assesment of immediate conservative breast surgery reconstruction. A classification of defects rebvisited and an algirithm for selecting the appropriate technique. Plastic and Reconstructive Surgery 2008;121(3):716-727.

[5] Kronowitz SJ. A management algorithm and practical oncoplastic surgical tecniques for repairing lumpectomy and partial mastectomy defects. Plastic and Reconstructive Surgery 2008;122(6):1631-1647.

[6] Berrino P. Correction of type II breast deformities following conservative cancer surgery. Plastic and Reconstructive Surgery 1992;90:846-853.

[7] Clough KB. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results af surgical correction. Annals of Plastic Surgery 1998;41(5):471-481.

[8] Bajjaj AK. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localised breast cancer 2004;114(6):1442-1449.

RADIOTERAPIJA RAKA DOJKE

UDK 618.19-006-085.849
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

MEĐUNARODNI DOGOVOR O RADIOTERAPIJI I TEHNIČKOM PRISTUPU ZRAČENJU KAO SASTAVNOM DIJELU POŠTEDNO OPERIRANOG LIJEČENJA RAKA DOJKE

Mirko Šamija, Mladen Solarić

Klinika za tumore, Zagreb

Sažetak

Radioterapija je sastavni dio poštednog liječenja raka dojke. Radioterapija pošteđno operiranog raka u kirurgiji dojke ima značajnu ulogu u smanjivanju pojavnosti lokoregionalnog obnavljanja bolesti, smrtnosti od raka dojke i ukupne smrtnosti. Međutim, primjena zračenja praćena je povećanim mortalitetom od srčanih bolesti, raka pluća te narušavanjem povoljnog kozmetičkog učinka nakon kirurškog zahvata. Da bi smanjili nepovoljne učinke radioterapije moramo posvetiti veću pozornost tehničkim parametrima u provedbi zračenja. Prikazana Konsenzusna konferencija je pokušaj standardiziranja liječenja kako bi se olakšalo svakodnevno odlučivanje u odabiru postupaka čija očekivana korist premašuje rizike. Nažalost, nije se postigla dovoljna suglasnost niti su se donijeli jedinstveni stavovi u svezi većine tehničkih aspekata primjene zračenja. Međutim, naznačeni su smjerovi daljnjeg razvoja radioterapije i najavljene su mogućnosti promjene standarda primjene zračenja.

Ključne riječi: Trodimenzijska konformalna radioterapija, zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT), *boost*, ubrzana djelomična iradijacija dojke (APBI)

Uvod

Radioterapija je neizostavni dio poštednog liječenja raka dojke. Njena uloga i mjesto se istražuju već preko 30 godina. Upravo zbog dodavanja zračenja pošteđna kirurgija je postala opće prihvaćeni rutinski postupak koji je po učinkovitosti jednak mastektomiji.

Suradna skupina istraživača ranog raka dojke (EBCTCG) provela je ponovljenu meta-analizu kojom su obuhvaćene sve randomizirane usporedne studije koje su istraživale ulogu dodavanja zračenja kirurgiji ranog raka dojke, a uključivale su bo-

lesnice do 1995. godine koje su liječenje poštednom kirurgijom ili mastektomijom. Zadnja objava rezultata potjeće iz 2005. godine. U analizu je uključeno 10 randomiziranih studija s ukupno 7300 bolesnica liječenih poštednom kirurgijom. Provedbom zračenja postignuto je značajno smanjenje pojavnosti lokalnog recidiva za 69% (2p<0,00001). Apsolutna razlika u 5-godišnjoj pojavnosti lokalnog recidiva iznosila je 19 posto. To znači da je lokalni recidiv spriječen u svake pete zračene bolesnice. Ovaj se učinak kasnije odrazio i na smrtnost od raka dojke. U zračenih je bolesnica mortalitet od raka dojke za 17% manji. Apsolutna razlika u 15-godišnjoj smrtnosti iznosila je 5,3% (2p=0,0002). Od četiri bolesnice u kojih se zračenjem spriječi lokalni recidiv jedna neće umrijeti od raka dojke. Jednak je učinak zabilježen na ukupni mortalitet. Apsolutna razlika u ukupnom 15-godišnjem preživljenju iznosila je 5,3% (2p=0,005). Međutim, razlika u 20-godišnjem preživljenju je smanjena na 3,5%. U zračenih bolesnica zabilježena je veća pojavnost raka pluća, jednjaka i leukemija, veća pojavnost raka susjedne dojke te veći mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Značajno veći mortalitet od ostalih bolesti u zračenih bolesnica zabilježen je u starijim studijama s zastarjelom tehnikom radioterapije. Ova je meta-analiza jasno pokazala važnu ulogu dodavanja radioterapije poštednoj kirurgiji u liječenju bolesnica s ranim rakom dojke. Međutim, upozorila je i na neke rizike radioterapije, posebice istaknuvši značenje tehničkih parametara u provedbi zračenja [1].

Porast mortaliteta od srčanih bolesti potvrđuje i epidemiološka studija na 115.165 žena koja je uspoređivala mortalitet zračenih bolesnica s rakom lijeve u usporedbi s onima koje su imale rak desne dojke. Smrtnosti od srčanih bolesti je 10 do 14 godina, odnosno preko 15 godina nakon provedenog zračenja u bolesnica sa rakom lijeve dojke bila za 42%, odnosno 58% veća nego u bolesnica s karcinomom desne dojke (p=0,03). Ova je razlika utvrđena u bolesnica liječenih u razdoblju od 1973. do 1982. godine. Već u sljedećem razdoblju od 1983. do 1992. kada su primjenjene poštednije i suvremenije tehnike zračenja, statistički značajna razlika u mortalitetu se gubi. U istraživanju je opažen značajno veći mortalitet od istostranog karcinoma pluća u zračenih bolesnica. On je 10 do 14 godina, odnosno preko 15 godina nakon provedenog zračenja bio za 100%, odnosno 170% veći od mortaliteta od raka kontralateralnog pluća (p=0,04). Istraživanje je potvrdilo nepovoljni učinak zračenja na smrtnost od srčanih bolesti, međutim istaknulo je važnost tehničkih aspekata provedbe zračenja sa ciljem što veće poštede srca. Također je ukazano i na nužnost uporabe tehnika zračenja sa što većom poštedom pluća [2].

Godine 2005. održana je Peta internacionalna konsenzus konferencija Instituta za zdravlje dojke iz Philadelphie, Sjedinjene Američke Države u suradnji s Europskom onkološkom školom iz Milana, Italija. Konferencija je bila usredotočena na stvaranje jedinstvenih stavova i dogovora u liječenju bolesnica s ranim rakom dojke. Osobito je bila prepoznata važnost tehničkih aspekata provedbe liječenja. U području primjene radioterapije pokušalo se postaviti neke standarde u liječenju

kako bi očekivana korist premašila najčešće rizike. Naglašena je važnost dogovora glede nekih aspekata primjene zračenja i to ponajprije optimalne tehnike zračenja, ciljnog volumena, dodatnog zračenja ležišta tumora, indikacija i kontraindikacija za radioterapiju, te vremenskog slijeda zračenja i sistemskog liječenja [3].

Indikacija za radioterapiju

Postoji općeniti stav da je radioterapija indicirana u svih bolesnica nakon poštednog kirurškog liječenja dojke. Na Konsenzusnoj konferenciji pokušalo se preispitati ovakvo mišljenje u svjetlu novih kliničkih studija.

U dvije randomizirane studije istraživana je mogućnost izostavljanja radioterapije u bolesnica starijih dobnih skupina. Hughes i suradnici proveli su usporednu studiju u kojoj su 636 kirurški poštedno liječene bolesnice starije od 70 godina s hormonski ovisnim rakom dojke veličine do 2 cm randomizirali na one koje su primale samo tamoksifen ili one koje su uz tamoksifen bile zračene. Unutar 5 godina lokoregionalni povrat bolesti zabilježen je u 1% zračenih i 4% nezračenih bolesnica ($p<0,001$). Unatoč statističkoj značajnosti apsolutna je razlika bila samo 3% [4]. Dvojbeno je dali ovako mala razlika u kontroli bolesti ima kliničko značenje. U sličnoj studiji u 769 bolesnica starijih od 50 godina Fyles i suradnici, bilježe pojavnost lokoregionalnog recidiva unutar 5 godina u 7,7% nezračenih i 0.6% zračenih bolesnica ($p<0,001$). Apsolutna razlika bila je veća nego u istraživanju Hughesa. Štoviše, nakon 8 godina apsolutna se razlika povećala na 11,6% [5]. Poseban oprez je nužan i s obzirom na produženje trajanja života, budući da u razvijenijim zemljama očekivano trajanje života iznosi preko 10 godina u žena u dobi od 80 godina.

Na Konsenzusnoj konferenciji postignuta je suglasnost da se u pojedninih bolesnica može izostaviti poslijeoperacijsko zračenje. To se odnosi na informirane bolesnice starijih dobnih skupina s potpuno odstranjenim, ranim, lokalno ograničenim, hormonski ovisnim rakom dojke. U njih je nužno primjeniti adjuvantnu hormonsku terapiju. Druga skupina u kojih se može razmotriti izostavljanje zračenja su bolesnice s osobito povoljnim tumorima: malim tubularnim ili mucinoznim / koloidnim karcinomima. Međutim, precizni algoritmi za liječenje i praćenje ovih bolesnica nisu doneseni [3].

Tehnika radioterapije

Optimalna tehnika radioterapije treba uskladiti dva teško pomirljiva zahtjeva: homogeno ozračivanje ciljnog volumena (dojka s ili bez regionalnih limfnih čvorova) uz istodobnu poštedu okolnih organa (srce, pluća, suprotna dojka). Pritom se mora osigurati dobar kozemtički učinak poštednog kirurškog postupka.

U zadnjih 25 godina cijela se dojka zračila jednostavnom tehnikom s dva tangencijska fotonska snopa koji u presjeku odgovaraju pravilnim četverokutima. Planira-

nje zračenja provodi se pomoću dvije fluoroskopske snimke na konvencionalnom simulatoru. Slijedi jednostavna dozimetrija samo u središnoj ravnini snopa i bez korekcija zbog manje gustoće pluća. Kompenzacija manjka tkiva u smjeru bradavice je osigurana primjenom standardnih kompenzacijskih filtera u obliku klina. Propisana doza zračenja na cijelu dojku iznosi 45 – 50,4 Gy u 4,5 do 5 tjedana dnevnim frakcijama od po 1,8 – 2 Gy. Ovom se tehnikom postizala visoka lokalna kontrola bolesti i zadovoljavajući kozmetički učinak u većine bolesnica, uz izuzetak onih sa većim grudima. Valja istaknuti da je opažena povećana smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u bolesnica s tumorom lijeve dojke [2,6,7].

Postoji niz primjedbi na dosad provođenu tehniku zračenja. Homogenost zračenja cijele dojke opisanom tehnikom nije zadovoljavajuća. U cijelom volumenu dojke nastoji se postići što homogenija raspodjela doze do raspona od 95% – 107% od propisane doze. U bolesnica zračenih konvencionalnom tehnikom u pojedinim dijelovima dojke bilježi se doza i 27% veća od propisane [8]. U većine studija zabilježena je nehomogenost raspodjele doze u volumenu u rasponu od 15 – 20% što se smatra neprihvatljivim [9]. To je posebice značajno za pojavu kasnih komplikacija zračenja u vidu nezadovoljavajućeg kozmetičkog učinka. Donovan i sur. bilježe dvostruko češću pojavu promjena izgleda dojke nakon zračenja u bolesnica koje su u dijelu dojke primile dozu veću od 5% od propisane [10]. Temeljni razlog za nehomogenu raspodjelu doze leži u obliku dojke. Izrada izodoznog plana temeljenog na jednom presjeku u središnjoj ravnini snopa pretpostavlja da oblik dojke odgovara polovičnom cilindru. Međutim stvarni oblik je sličniji polovičnoj kugli. Zbog navedenog, doza u krajnjim kraniokaudalnim dijelovima dojke (gornji i donji pol) je previsoka. Postranični dijelovi dojke također nisu dobro ozračeni. Ovdje je previsoka doza posljedica manje gustoće pluća te stoga manjeg oslabljenja snopa pri prolazu kroz pluća nego što je to jednostavnom dozimetrijom očekivano. Navedene nehomogenosti posebice dolaze do izražaja u bolesnica sa velikim dojkama ili visećim dojkama. Sljedeća zamjerka konvencionalnoj tehnici proizlazi iz vrlo male mogućnosti izbjegavanja srca i pluća. U dijela bolesnica postoje povoljni anatomski odnosi te se lako uspije izbjeći vrh srca, kao i veći dio pluća. Međutim, u dijela bolesnica sa širokom naslonjenim srcem na toraks, zadovoljavajuća pošteda srca nije moguća. U ovih je bolesnica maksimalna srčana udaljenost (MHD) veća od 2 cm što označava apsolutno povećanje rizika za smrt od kardiovaskularnih bolesti za preko 3% [11].

Manjkavosti ove tehnike zračenja prepoznali su na Konsenzusnoj konferenciji. Postignuta je suglasnost o nužnosti daljnjeg razvoja i češće primjene tehnike 3-dimenzijske konformalne radioterapije te zračenja snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) u bolesnica nakon poštedne kirurgije raka dojke. Međutim, nije zauzet jedinstveni stav o promjeni dosadašnje tehnike zračenja te uspostavljanja novog tehničkog standarda liječenja.

IMRT u zračenju dojke

Za razliku od konvecionalne radioterapije kod koje se položaj, veličina i oblik fotonskih snopova određuju na osnovi konvencionalnih rentgenograma, pri konformalnoj radioterapiji središnje mjesto ima određivanje ciljnih volumena na osnovi snimaka kompjuterizirane tomografije. Oblik, veličina i položaj fotonskih snopova određuje se računalnim sustavima iz virtualno, 3-dimenzijski rekonstruiranih ciljnih volumena. Fotonski snopovi su u svom presjeku nepravilni, točno prilagođeni projekciji ciljnog volumena na upadnu ravninu svakog pojedinog snopa. U obzir se uzimaju sve različitosti u gustoći tkiva. Međutim, ovom se tehnikom može dobiti homogena ozračenost samo konveksnih oblika.

Zračenje snopovima promjenjivog intenziteta primjenjuje se zajedno s 3-dimenzijskom konformalnom radioterapijom. Za razliku od samo 3-dimenzijske konformalne tehnike gdje je oblik snopa u presjeku nepravilan, a intenzitet snopa u dijelovima istog presjeka isti, pri IMRT tehnici intenzitet zračenja nije jednak u svim segmentima u presjeku snopa. Ovakovo zračenje omogućava homogeno ozračivanje nepravilnih volumena koji uključuju i konkavitete što upravo odgovara obliku dojke sa strane pluća.

U zadnjih 10-tak godina objavljeno je niz studija koje su istraživale mogućnost primjene IMRT-a sa ciljem poboljšanja homogenosti zračenja cijele dojke, uz poštedu okolnih organa. Većina je istraživanja bila usredotočena na analizu razlika dozimetrijskih planova u homogenosti ozračivanja dojke i poštedi okolnih organa u okviru različitih tehnika, a na modelima istih bolesnica. Također istraživana je provedivost suvremenih tehnika u odnosu na konvencionalnu terapiju. Analize kliničkih učinaka IMRT-a su zasad sporadične, uz zasada smo jednu usporednu randomiziranu studiju.

Homogenost raspodjele doze u bolesnica liječenih IMRT-om je istraživana u nizu studija.

Kestin i sur. su usporedili izodozne planove konvencionalne radioterapije i IMRT-a u 10 poštedno operiranih bolesnica s rakom dojke. Zabilježeli su jednako dobru pokrivenost 95%-tnom izodozom cijele dojke, no uz značajno manje zona s dozom većom od 110% od propisane u bolesnika s planom za IMRT (0,1%) u odnosu na konvencionalni plan zračenja (3%). Vrijeme potrebno za izradu IMRT plana iznosilo je 60 min, a pojedine frakcije zračenja 8 – 10 min [9].

U 50 bolesnica je uspoređivan plan zračenja konvencionalnom tehnikom i 3-dimenzijskom konformalnom tehnikom. Ciljni volumen je uz dojku uključio i aksilarne limfne čvorove. Pokrivenost dojke 90%-tnom izodoznom krivuljom bila je zadovoljavajuća u oba plana zračenja. Međutim, pri konvencionalnoj tehnici zabilježena je i doza veća od 107%. Pokrivenost aksile konvencionalnom tehnikom nije bila zadovoljavajuća. Doza preko 90% od propisane obuhvatila je samo oko 50% volumena regija II. i III. aksile [12].

Prednost IMRT-a u odnosu na 3-dimenzijsku komformalnu terapiju je prikazana u značajno boljoj pokrivenosti regionalnih limfnih čvorova pri dozimetrijskoj analizi planova 10 bolesnika pri čemu je uspoređivana 3-dimenzijska konformalna radioterpija i 4 različite varijante IMRT-a [13].

Bolju homogenost raspodjele doze u bolesnika liječenih s IMRT-om u usporedbi s konvencionalnom radioterapijom pokazala je i jedina prospektivna randomizirana studija. 306 bolesnica je liječeno IMRT-om ili konvencionalnom terapijom. Dozimetrijska je analiza 290 planova pokazala u 92% konvencionalno zračenih i 19% IMRT barem u dijelu dojke dozu veću od 105 posto. U 15% konvencionalno i samo 1% zračenih bolesnica s IMRT-om preko 20% dojke primalo je dozu veću od 105 posto. Zone koje su primile višu dozu zračenja bile su gornji i donji pol dojki. Bolesnice su bile praćene tijekom 5 godina. Uspoređivana je promjena izgleda dojki kroz period praćenja. U 58% konvencionalno zračenih bolesnica zabilježena je promjena u izgledu dojki nakon zračenja. Nasuprot tome, iste su promjene ustanovljene u samo 40% bolesnica zračenih tehnikom IMRT (p=0,008). U konvencionalno zračenih bolesnica češće su zabilježene induracije dojke, dok razlike u kvaliteti života nije bilo [10].

Istraživanja su potvrdila prednost IMRT-a u homogenosti dozne raspodjele u ciljnom volumenu. Zone visoke doze su manje i rjeđe se javljaju, a pokrivenost s dozom od 95 – 107% od propisane je bolja. To se posebice odnosi na zračenje regionalnih limfnih čvorova. Posljedica homogenosti dozne raspodjele je značajno bolji kozmetički učinak provedenog liječenja.

Opsežno je istraživana pošteda srca, pluća i susjedne dojke primjenom tehnike 3-dimenzijske konformalne radioterapije i IMRT-a.

Usporedba izodoznih planova zračenja konvencionalnom tehnikom i 3-dimenzijskom konformalnom tehnikom u 50 bolesnica pokazala je prednost suvremenije tehnike. Trodimenzijskom konformalnom tehnikom smanjio se dio srca koji je primio dozu veću od 30 Gy sa 15,9 ml na 7,6 ml, a dio pluća koji je primio dozu veću od 20 Gy sa 8,9 ml na 7,4 ml [12]

Smanjenje rizika za kasne komplikacije zračenja primjenom IMRT-a istraživali su Hurkmans i suradnici testirajući planove konvencionalne radioterapije, 3-dimenzijske konformalne radioterapije i IMRT-a u 17 poštedno operiranih bolesnica s rakom lijeve dojke. Primjenom modela određivanja vjerojatnosti pojave komplikacija normalnog tkiva (NTCP) zabilježili su rizik za pneumonitis od 0,3% uz IMRT, 0,4% uz 3-dimenzijsku konformalnu terapiju i 0.5% uz konvencionalnu radioterapiju. Dodatno povećanje rizika smrti od srčanih bolesti iznosilo je 2% uz IMRT, 4% uz 3-dimenzijsku konformalnu tehniku te 5,9% uz konvencionalnu radioterapiju. Pokazali su da je dodatni rizik smrti od srčanih bolesti funkcija vrijednosti maksimalne srčane udaljenosti (MHD). Preporučili su obaveznu primjenu IMRT u bolesnica u kojih je MHD veći od 22 mm zbog neprihvatljivog rizika za smrt od bolesti srca [14].

Trodimenzijska konformalna radioterapija pokazala se značajno lošijom u poštedi srca od IMRT-a u usporedbi izodoznih planova u 9 bolesnica s poštednom kirurgijom lijeve dojke. Povećanje rizika srčane smrti uz 3-dimenzijsku konformalnu radioterapiju iznosilo je 2,1% naspram 0,1-0,2% pri primjeni različitih varijanti IMRT-a [15].

Isto potvrđuje i studija Lohra i suradnika. Usporedba izodoznih planova IMRT-a i 3-dimenzijske konformalne terapije na snimkama kompjuterizirane tomografije u 14 bolesnica pokazuje značajnu prednost IMRT-a. IMRT smanjuje maksimalnu dozu na lijevi ventrikul za 30,9%, srednju dozu na lijevi ventrikul za 10,7%, a dio srca koji je primio dozu zračenja preko 30 Gy sa 45 cm^3 na 5,84 cm^3, dok je srednja doza na srce bila veća za 24%. Uz IMRT plan zračenja dodatno povećanje rizika srčane smrti iznosilo je samo 0,25% nasuprot 6,03% uz uporabu 3-dimenzijske konformalne radioterapije [16].

Bolja zaštita srca, pluća i susjedne dojke navodi se pri usporedbi izodoznih planova 3-dimenzijske konformalne terapije i 4 različite varijante IMRT-a. Međutim uz IMRT zabilježena je veća doza na jednjak, štitnjaču i glavicu humerusa [13].

Bolju zaštitu srca i pluća primjenom IMRT u usporedbi s konvencionalnom radioterapijom potvrđuju Beckham i sur. pri usporedbi planova u 30 bolesnica s rakom lijeve dojke. Međutim, doza zračenja u desnoj dojci, desnom pluću i ostalom okolnom tkivu bila je veća uz primjenu IMRT-a [17].

Istraživanja su pokazala prednost primjene IMRT-a u zaštiti srca i istostranog pluća od kasnih komplikacija. Zone primljene visoke doze zračenja bile su značajno manje kao i očekivani rizik od pneumonitisa i smrti od srčanih bolesti. Učinak na susjednu dojku nije jednoznačan. Doza zračenja na ostala tkiva se primjenom IMRT-a se tek malo povećava, no zasad se to nije pokazalo klinički značajnim.

Prikazane studije opravdavaju primjenu IMRT pri poslijeoperacijskoj radioterapiji nakon poštedne kirurgije dojke. To se posebice odnosi na bolesnice s rakom lijeve dojke gdje je osobito važna pošteda srca. Uskoro valja očekivati promjenu stava o tehnici zračenja dojke te preporuku za široku primjenu IMRT-a kao standardnog oblika liječenja.

U Klinici za tumore u Zagrebu 3-dimenzijska konformalna radioterapija i IMRT nakon poštedne kirurgije raka dojke sporadično se počela primjenivati od 2007 [18]. Početkom 2009-te godine 3-dimenzijska konformalna radioterapija s jednostavnijim oblicima primjene snopova promjenjivog intenziteta postala je standardnom tehnikom zračenja nakon poštedne kirurgije dojke.

Ciljni volumen

Zasad, postoji konsenzus da je u bolesnica nakon poštednog kirurškog raka dojke ciljni volumen i dalje cijela dojka. Ubrzana djelomična iradijacija dojke (APBI) je još u istraživanju i ne treba ju primjenjivati izvan kliničkih studija. Primjena jedne

od tehnika APBI treba biti ograničena osim kliničkih studija samo na iznimne situacije kada zračenje cijele dojke nije moguće [3].

Istraživanja zračenja samo dijela dojke nakon poštedne kirurgije provode se od 90-tih godina. Razvijeno je pet glavnih tehnika: brahiterapija, balonska brahiterapija (MammoSite), vanjsko zračenje sa ili bez primjene IMRT, intraoperacijska radioterapija elektronskim snopom (ELIOT) i intraoperacijska radioterapija ortovoltažnim izvorom (TARGIT). U studije su uključivane bolesnice starijih dobnih skupina s tumorski – negativnim kirurškim rubom, tumorom manjim od 2 cm, najčešće hormonski ovisnim i bez metastaza u aksili. APBI nije primjenivan u bolesnica s duktalnim karcinomom in situ, lobularnim invazivnim karcinomom te pri postojanju ekstenzivne intraduktalne komponente (EIC). U studijama I. i II. faze primjena APBI pokazala se učinkovitom uz dobro podnošenje. U tijeku su barem četiri velike prospektivne randomizirane studije koje istražuju primjenu APBI. Do prispjeća rezultata neki autori ipak dopuštaju primjenu tehnika i van kliničkih istraživanja. White smatra primjenu APBI primjerenom u postmenopauzalnih nisko rizičnih bolesnica bez zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova [19].

Randomizirane su studije pokazale bolju lokalnu kontrolu bolesti u bolesnica u kojih je nakon zračenja cijele dojke dodatno zračeno ležište tumora (*boost*). Apsolutna korist dodavanje *boost*-a zračenju cijele dojke ovisi o ukupnom riziku za lokalni povrat bolesti. U EORTC studiji oznake 22881-10882 randomizirano je 5318 bolesnica u dvije grupe. Prva je zračila cijelu dojku, a drugoj je dodan *boost* u dozi od 16 Gy. Dodatno zračenje ležišta tumora smanjilo je rizik povrata bolesti za 45%. Apsolutna korist ovisila je o riziku za lokalni recidiv. U bolesnica mlađih od 40 godina apsolutna je razlika u 5-godišnjoj lokalnoj kontroli bolesti iznosila 9,8% za razliku od samo 1,9% u bolesnica starijih od 60 godina [20].

Na Konsenzusnoj konferenciji nije postignuta suglasnost u kojih bolesnica ne primjeniti *boost* [3]. U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi *boost* se dodaje u gotovo svih bolesnica nakon zračenja cijele dojke. Prema nekim autorima primjena *boost*-a nije nužna u bolesnica sa malim apsolutnim rizikom za recidiv, posebice u bolesnica starijih dobnih skupina. Također, ne postoji jedinstveni stav o dozi i tehnici dodatnog zračenja ležišta tumora. Najčešće se dodatno zračenje provodi elektronskim snopom, dozom 10 – 16 Gy.

Nije postignut dogovor i zajednički konsenzus u svezi indikacije za zračenje regionalnih limfnih čvorova. U tijeku su kliničke studije u kojima se istražuje uloga zračenja paramamarnih limfnih čvorova te zračenja supraklavikularnih limfnih čvorova u bolesnica s 1 – 3 tumorski zahvaćena čvora.

Kontraindikacije za radioterapiju

Trudnoća je jedina apsolutna kontraindikacija za primjenu radioterapije. To ne znači da se sve trudnice mora liječiti mastektomijom. Moguće je provesti kirurško liječenje s poštedom dojke, a radioterapiju provoditi nakon poroda.

Relativne kontraindikacije za radioterapiju su neke bolesti u osobnoj anamnezi primjerice sklerodermija, sistemski ili diskoidni lupus, dermatomiozitis. Reumatoidni artritis nije kontraindikacija za radioterapiju.

Relativna kontraindikacija je ranija radioterapija prsišta zbog Hodgkinove bolesti. U ovih bolesnica može se razmotriti primjena APBI.

Nazočnost implantata u dojci zbog ranijeg kozmetskog zahvata nije kontraindikacija za poštednu kirurgiju dojke i radioterapiju. Ako je moguće tumor valja odstraniti uz očuvanje implantata, te potom provesti zračenje.

Primjena zračenja dojke u bolesnica s okultnim rakom dojke, a nakon kirurgije aksile zbog sekundarizma je opravdana i predstavlja prihvatljivu alternativu mastektomiji [3].

Vremenski slijed radioterapije i sistemskog liječenja

Prema usporednim studijama nema dokaza o prednosti ranije primjene kemoterapije ili zračenja u bolesnica bez nalaza metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima. Međutim, postoji jedinstveni stav da se kemoterapija i radioterapija ne primjenjuju istodobno. U bolesnica s tumorski pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima prednost u vremenskom slijedu valja dati kemoterapiji. Postignuta je suglasnost da hormonsku terapiju i kemoterapiju ne treba primjenjivati istodobno, već hormonska terapija slijedi nakon kemoterapije. Zasad nema čvrstih dokaza da se hormonska terapije ne bi trebala primjenjivati istodobnmo sa zračenjem. Istodobna primjena trastuzumaba i radioterapije nije bila predmet rasprave [3].

Praćenje bolesnica nakon radioterapije

Mamografija nije opravdana unutar 6 mjeseci od završetka radioterapije. Dio autora preporučuje kontrolonu mamografiju tek godinu dana po završetku zračenja. U praćenju je nužna mamografija obije dojke jednom godišnje. Ultrazvučni pregled dojki i magnetska rezonancija dojki nisu opravdani kao standardni oblik praćenja već ih treba primjeniti ako postoji opravdanje u pojedinih bolesnica. Zasad nema podataka koji bi potkrijepili godišnju primjenu magnetske rezonacije dojki nakon zavšetka radioterapije.

U bolesnica u prvom stadiju raka dojke nije opravdana primjena scintigrafije kostiju, rendgenskog snimanja pluća i krvnih pretraga prije početka liječenja i u praćenju, osim kada postoje simptomi.

U bolesnica u drugom ili trećem stadiju bolesti nužne su krvne pretrage na jetrene enzime, scintigrafija kostiju i rentgenogram pluća prije početka liječenja. Individualno valja donositi odluku o kompjutoriziranoj tomografiji ili magnetskoj rezonanciji zdjelice, trbuha i prsišta te pozitronskoj emisijskoj tomografiji. Nema jedinstvenog stava koje su standardne pretrage u praćenju ovih bolesnica [3].

Zaključak

Uspješnost, a time i opravdanje radioterapije u bolesnica s rakom dojke velikom mjerom je određena tehničkim parametrima provedbe zračenja. Nažalost, zasad još ne postoje jedinstveni stavovi u svezi mnogih tehničkih aspekata primjene zračenja. Iako konsenzusne konferencije ne uspjevaju riješiti sve dvojbe, obično se njima postižu suglasnosti i stavovi barem u svezi dijela parametara te se time olakšava donošenje svakodnevnih terapijskih odluka.

Prikazana Konsenzusna konferencija nije pokazala suglasnost glede svih parametara zračenja nakon poštednog kirurškog liječenja raka dojke. Međutim, ukazala je na pravce istraživanja radioterapije u bolesnica s rakom dojke te naznačila buduće vjerojatne promjene u standardima zračenja ovih bolesnica.

Literatura

[1] Clarke M, Collins R, Darby S i sur. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet.;366:2087-106

[2] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2005;6:557-65

[3] Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB i sur. Consensus conference on breast conservation. Semin Breast Dis 2007;10:178-85

[4] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, i sur. Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004;351:971-7

[5] Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivotto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004;351:963-70

[6] Harris EER, Correa C, Hwang W-T i sur. Late cradiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. J Clin Oncol 2006;24:4100-6

[7] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. J Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. Natl Cancer Inst. 2005;97:419-24

[8] Das IJ, Cheng CW, Fein DA, Fowble B. Patterns of dose variability in radiation prescription of breast cancer. Radiother Oncol. 1997;44:83-9

[9] Kestin LL, Sharpe MB, Frazier R i sur. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:1559-68

[10] Donovan E, Bleakley N, Denholm E i sur. Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. Radiother Oncol. 2007;82:254-64

[11] Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. Br J Radiol. 1996 69:839-46

[12] Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N i sur. Dose distribution analysis of axillary lymph nodes for three-dimensional conformal radiotherapy with a field-in-field technique for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:80-7

[13] Dogan N, Cuttino L, Lloyd R, Bump EA, Arthur DW. Optimized dose coverage of regional lymph nodes in breast cancer: the role of intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:1238-50

[14] Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. Radiother Oncol. 2002;62:163-71

[15] Cho BC, Schwarz M, Mijnheer BJ, Bartelink H. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. Radiother Oncol. 2004;70:231-41

[16] Lohr F, El-Haddad M, Dobler B i sur. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:73-80

[17] Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivotto IA. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:918-24

[18] Beketić Orešković L, Džubur S, Solarić M, Čović D, Babić I, Šamija M. Breast cancer conformal (3-D) radiotherapy – A report of the first patient at the University Hospital for Tumors, Zagreb, Croatia. Libri Oncol 2007;35:41-5

[19] White J. New directions in radiation for breast conserving therapy in early stage breast cancer. Semin Breast Dis 2006;9:30-8

[20] Antonini N, Jones H, Horiot JC i sur. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. Radiother Oncol. 2007;82:265-71

UDK 618.19-006-085.849
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

RAZLIČITA MIŠLJENJA O KORISTI ADJUVANTNE RADIOTERAPIJE AKSILE U BOLESNICA S RANIM RAKOM DOJKE I 1-3 POZITIVNA LIMFNA ČVORA

Zdenko Krajina[1], Tanja Badovinac[1], Nera Šarić[1], Josip Joachim Grah[1], Krešimir Lončar[1], Saša Badžek[1], Marijana Cota[2]

[1]KBC Zagreb, Klinika za onkologiju, [2]AAI Oncology, Zagreb

Sažetak

Nakon brojnih objavljenih radova, prospektivnih, retrospektivnih, meta-analiza i rasprava uloga radioterapije nakon mastektomije (PMRT) bila je proturiječna desetljećima, ali i ostala nerazjašnjena u nekim gledištima koja se raspravljaju u ovom radu. Jasno je već od samog početka da PMRT poboljšava lokoregionalnu kontrolu. Većina kontroverzi odnosila se na poboljšanje preživljenja. Sada postoje dokazi da ona uistinu poboljšava preživljenje u bolesnica sa stadijem II i III raka dojke. Zadnje studije pokazuju oko 5% do 10% poboljšanje preživljenja i oko 66% do 70% relativnog smanjenja lokoregionalnog recidiva. Više ne bi trebalo biti sumnje oko vrijednosti RT nakon mastektomije.

Unatoč obilju podataka koji potvrđuju korist radioterapije nesigurnost postoji u vezi odabira bolesnica i ciljnog volumena zračenja. Proturječja i dalje postoje po pitanju kliničkih karakteristika bolesnika koji imaju korist od PMRT. Obzirom da se rizik od lokoregionalnog recidiva povećava s brojem pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, široko prihvaćen pristup je PMRT u bolesnica s 4 ili više pozitivnih čvorova s minimalno uključenom torakalnom stijenkom i supraklavikularnim područjem u tih bolesnica. Ova skupina bolesnica će imati najveću korist i u lokoregionalnoj kontroli i preživljenju ako se vjeruje da je omjer između izbjegnutog lokoregionalnog neuspjeha i izbjegnute smrti od karcinoma dojke 4 prema 1,

Međutim, takav zaključak opet podupire podjelu bolesnika u dvije grupe ovisno o broju zahvaćenih limfnih čvorova, a danas se ipak smatra da je radioterapija nakon mastektomije prikladna i za bolesnice s ranom i manje uznapredovalom bolesti stadija II i 1-3 zahvaćena limfna čvora aksile. Budući da je optimalna lokoreginalna kontrola bitna za unapređenje preživljenja bolesnica potrebno je pratiti kliničke i patohistološke čimbenike koji bi identificirali podskupinu bolesnica s visokim rizikom, a koje su imale pozitivna 1-3 aksilarna limfna čvora.

Ključne riječi: Rak dojke, 1-3 prema 4 i više zahvaćena limfna čvora aksile, faktori rizika za recidiv, nodalna radioterapija

Uvod

Više od 30 randomiziranih studija i brojne meta-analize jasno i nedvojbeno su pokazale da radioterapija nakon mastektomije (postmastectomy radiotherapy-PMRT) značajno poboljšava lokoregionalnu kontrolu bolesti tj. smanjuje rizik od lokoregionalnog povrata bolesti. Rezultati su pokazali nevjerojatnu konzistentnost smanjenja rizika lokoregionalnog recidiva za 66% do 70%, neovisno o veličini tumora, statusu limfnih čvorova, dobi, terapiji, dozi ili frakcioniraju zračenja. Apsolutna korist PMRT u lokoregionalnoj kontroli je veća kada je veći rizik od recidiva [1,2,3].

U doba kada je nastao Halstedov model širenja raka dojke dokazalo se, sukladno tadašnjem opće prihvaćenom mišljenju, kako adjuvantna radioterapija nakon kirurškog zahvata poboljšava lokoregionalnu kontrolu i ukupno preživljenje. U doba Fisherova modela i dalje se smatralo kako adjuvantna radioterapija poboljšava lokoregionalnu kontrolu, no nije se očekivao značajan učinak na preživljenje. Današnji spektarni model nalaže kako rak dojke nastaje kao lokalna bolest i evoluira u sistemsku, te je logično da postoji skupina bolesnica u kojih se događa lokalni povrat bolesti koji tek naknadno metastazira. Upravo sprečavanjem lokalnog recidiva adjuvantnom radioterapijom u tih bolesnica dobijamo poboljšanje preživljenja [4].

Preduvjeti potrebni za poboljšanje preživljenja adjuvantnom radioterapijom su nepostojanje inicijalno metastatske bolesti, postojanje tumorskih stanica lokalno koje će biti eradicirane zračenjem, te niska toksičnost lokalnog tretmana, tj. bolesnice trebaju biti u dovoljnom riziku za lokalni povrat bolesti da bi se uopće provela adjuvantna radioterapija, a u niskom riziku za inicijalno metastatsku bolest. Uz to treba voditi računa i o adekvatnoj dozi i frakcioniranju zračenja te ozračenom volumenu.

Još starom meta-analizom iz 1987. te dodatnim osvrtima (EBCTCG 1995., 2000.) ustanovljena je nedvojbena korist u smislu apsolutnog smanjenja učestalosti lokalnog recidiva adjuvantnom radioterapijom nakon mastektomije s 30% na 10% tijekom 20 godina praćenja. Nedvojbeno je i da se smanjenje učestalosti lokalnog recidiva odrazilo i na dugoročno poboljšanje kontrole bolesti, no kako je adjuvantna radioterapija imala i veću toksičnost u vidu smrtnosti nevezane s tumorom, s vremenom se nije dobilo poboljšanje ukupnog preživljenja. Problem je zapravo ležao u lošem odabiru bolesnica u kojih je provođena radioterapija, odnosno zračenju bolesnica s niskim rizikom za lokalni povrat bolesti.

Taghian i sur. su analizirali 5758 bolesnica liječenih mastektomijom s pozitivnim limfnim čvorovima, u pet National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) randomiziranih studija. Incidencija lokoregionalnog recidiva (s ili bez simultanih metastaza) bila je gotovo 25% ili veća u bolesnica s kombinacijom slijedećih

čimbenika rizika: 4 ili više pozitivnih čvorova, s tumorom većim od 5 cm, s manje od 6 ekstirpiranih aksilarnih limfnih čvorova i u dobi manjoj od 40 godina. Najčešće je lokalni povrat bolesti bio u području torakalne stijenke (57%), supraklavikularnog područja (23%), dok je izolirani relaps u aksili bio relativno rijedak (12%), ali s medijanom od 16 aksilarnih l. čvorova diseciranih i pregledanih. Lokoregionalni relaps se pojavio unutar 4 godine u oko 70% slučajeva [5].

Temeljem tih i sličnih spoznaja, smjernice danas uglavnom preporučaju radioterapiju za pacijente s 4 ili više zahvaćena limfna čvor te za tumore veće od 5 cm, prvenstveno kako bi se smanjio rizik lokoregionalnog povrata bolesti [6-8].

PMRT smanjuje rizik lokoregionalnog relapsa od 25% na 6-8%, što pruža apsolutnu korist za 17-19 pacijetnica od 100 liječenih. Kod bolesnica s 1 do 3 pozitivna čvora, Taghian i sur. su pokazali da 10 godišnja stopa lokoregionalnog recidiva iznosi 13%. U ovoj skupini bolesnica, PMRT će smanjiti rizik lokalnog povrata bolesti za 3-4%, što predstavlja apsolutnu korist za 9 do 10 žena na 100 liječenih. Rizik ozbiljnih nuspojava je malen.

Suvremene konformalne tehnihe, kojima se smanjuje izlaganje zdravog tkiva, još dodatno poboljšavaju terapijski omjer PMRT [9].

Do nedavno je bilo kontroverzno pitanje da li PMRT poboljšava preživljenje bolesnica s rakom dojke. Posljednjih je godina sve više dokaza, bilo putem individulanih studija ili metaanaliza, da PMRT doista poboljšava sveukupno preživljenje. U novijim studijama apsolutno poboljšanje preživljenja s PMRT iznosi oko 5-10%, a relativno smanjenje rizika od lokalnog povrata bolesti iznosi 66-75%. [10-12].

Najveća kontroverza vezana uz PMRT je odabir bolesnica koje će imati najveću korist za preživljenje od PMRT. Kliničke studije i meta-analize pokazuju da je omjer broja spriječenih lokoregionalnih recidiva i preveniranih smrti od raka dojke do 5:1. Sličan odnos je viđen i u studijama s radioterapijom nakon poštednog operativnog zahvata u raka dojke.

Može se očekivati da će apsolutno smanjenje lokoregionalnog povrata od 20% dovesti do poboljšanja preživljenja specifičnog za rak dojke od 4-5%. [13-15]

Na temelju omjera 4:1 do 5:1, može se procijeniti da, ukoliko je 10 godišnji rizik lokoregionalnog recidiva manji od 10%, samo će 1 do 2 žene od 100 liječenih imati korist preživljenja s PMRT. Mnogim ženama može cijena liječenja (posljedice zračenja, svakodnevni dolazak na zračenje može biti problematičan, posebice za starije i s komorbiditetom) biti veća od ovog malog poboljšanja u 10-godišnjem preživljenju. S druge strane, ukoliko je 10-godišnji rizik lokoregionalnog relapsa 25%, PMRT će pružiti apsolutno smanjenje rizka od 16 do 18%, uz apsolutno poboljšanje preživljenja 4-5%, što povećava vjerojatnost da će se i liječnik i bolesnica odlučiti za tu terapiju. Dakle, skupina žena s 4 i više pozitivna čvora imati će najveću korist od PMRT i u lokoregionalnoj kontroli i u preživljenju.

Međutim postoje neka neslaganja vezana uz ovu hipotezu.

U studijama Overgaarda i Ragaza, apsolutno poboljšanje ukupnog preživljenja s PMRT bilo je slično kod pacijentica s 1-3 pozitivna čvora i kod pacijentica s 4 i više pozitivna čvora [9-11].

Mnogi su kritizirali ove studije radi nedovoljno radikalne aksilarne disekcije (srednji broj odstranjenih čvorova bio je 7 kod Overgaarda i 11 kod Ragaza). Kako bi odgovorili na ovu kritiku, nedavna analiza danskih studija promatrala je podskupinu od 1152 bolesnice s pozitivnim aksilarnim čvorovima. U prosjeku je odstranjeno osam i više limfnih čvorova iz aksile. Sveukupno 15-godišnje preživljenje povećano je u 9% u bolesnica s 1-3 pozitivna čvora ili s 4 i više pozitivna aksilarna čvora. Iako su bolesnice s četiri i više pozitivna čvora imale znatno bolju lokalnu kontrolu s radioterapijom u odnosu na skupinu s 1-3 pozitivna čvora, preživljenje je bilo slično u obje skupine [16].

Objašnjenje izgleda razumljivo: poboljšanje lokoregionalne kontrole će dovesti do boljeg preživljenja samo ukoliko postoji također sistemska kontrola. Budući da je u bolesnica s 4 i više pozitivna čvora povećan rizik od sustavne subkliničke bolesti, manja je vjerojatnost da će bolja lokalna kontrola dovesti do koristi za preživljenje u toj skupini. Stoga odnos izbjegnutih lokoregionalnih recidiva i preveniranih smrti, nije konstantna po podgrupama bolesnica. Nadalje, kako se učinkovitost sustavne terapije povećava, učinak PMRT na preživljenje se također može povećati. S tim u vezi, lokalna i sustavna terapija su većim dijelom sinergistične [17].

Drugo, postoje stavovi da bi radikalnija disekcija aksile, „pomakla" neke bolesnice s 1-3 pozitivna čvora iz Overgaardove i Ragazove studije u skupinu s 4 i više čvorova. Nekoliko je ispitivača analiziralo ovu tezu. Koristeći matematičke modele temeljene na kliničkim podacima izračunato je da će oko 50-70% pacijenata u skupini s 1-3 pozitivna čvora ostati u istoj grupi i s kompletnijom disekcijom (18-21).

Treće, podjela bolesnika na skupine s 1-3 pozitivna čvora i na 4 i više pozitivna čvora je umjetna (i zastarjela) podjela koja potječe iz ranijih dana sustavne adjuvatne terapije za rak dojke. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) je možda jedan od prvih koji je uveo tu podjelu, jer se korist od adjuvantne kemoterapije pokazala samo kod bolesnica s 4 i više pozitivna limfna čvora [21]. Kasnije su studije pokazale korist sustavne terapije i kod bolesnica s 1-3 pa čak i bez zahvaćenih limfnih čvorova [22-27].

Umjetna podjela na 1-3 te na 4 i više pozitivna čvora prihvaćena je i u radioterapijskoj onkologiji. Objavljeni podaci jasno pokazuju da ne postoje magične promjene na granici 3 i 4 aksilarna čvora. Rizik lokoregionalnog recidiva se linearno povećava s brojem pozitivnih čvorova [28-31].

Uzimajući u obzir navedeno, Marks LB i sur. smatraju da je PMRT prikladna za većinu bolesnica s pozitivnim čvorovima, a uz to predlažu neku vrstu selekcije temeljene na nekim kliničkim i biološkim čimbenicima [32]. Na primjer, Cheng je razvio model kojim se predviđa lokoregionalni relaps i utjecaj PMRT na preživljenje.

Uz status limfnih čvorova, značajni su status estrogenih receptora, invazija limfovaskularnih prostora te dob u momentu dijagnoze [33]. Slično, Troung i sur. tvrde da su mlađa životna dob, medijalna lokacija tumora, ER negativan status i više od 25% pozitivnih čvorova prediktori većeg rizika od lokoregionelnog relapsa [34].

I na kraju, ostajte pitanje toksičnosti PMRT. S modernim tehnikama planiranja, moguće je izbjeći srce i pluća te edema ruke te je toksičnost radioterapije svedena na najmanju moguću mjeru. Svaka terapija je povezana s određenim rizikom i nuspojavama, te je potrebno pažljivo razmotriti cjelokupno kliničku situaciju i komorbiditet kako bi se osigurao prihvatljiv terapijski omjer [35,36].

Konačno, sve je više dokaza da će možda biološki čimbenici, uključujući analizu genetskih promjena i profil genetske ekspresije tumora, predviđati odgovor na adjuvantnu radioterpiju i kemoterappiju.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer započela je studiju BIG 3-04, poznata kao Micro-Array, u kojoj se, uz pomoć molekularne i genetske analize tumora u žena s negativnom aksilom, nastoji odredili skupinu bolesnica koja možda može izbjeći kemoterapiju [37]. Na istom principu važno je pronaći molekularne markere koji mogu pomoći u odluci o adjuvantnoj radioterapiji. Takvo će se ispitivanje provoditi u SUPREMO studiji (Selective Use of Postoperative Radiotherapy After Mastectomy trial), odnosno u podstudiji TRANS-SUPREMO. Noviji podaci govore da bolesnice s HER-2 pozitivnim tumorom imaju veći rizik od lokoregionalnog recidiv [38].

Kyndi i sur. su analizirali molekularne osobine tumora u analizi podskupina Danish Breast Cancer Cooperative Group 82 B i C studije. Hormon-receptor negativni i HER-2 pozitivni tumori nisu imali korist od PMRT, dok su bolesnice s povoljnijim biološkim osobinama tumora imale i manje lokalnih recidiva i veće poboljšanje sveukupnog preživljenja s PMRT [39,40]. Ova opažanja govore da je biologija tumora puno kompleksnija nego što se prije mislilo. U novoj eri biološke klasifikacije tumora, molekularne osobine tumora mogu bolje podjeliti bolesnice koje će najvjerovatniji imati korist od PMRT u odnosu na one koje od tog modaliteta liječenja neće imati korist. Međutim, važno je naglasiti da u danskim studijama, bolesnice nisu liječene antraciklinima, taksanima niti herceptinom, pa je potrebno s oprezom ekstrapolirati podatke iz tih studija u svakodnevnu praksu. Nužno je integrirati ovakve biološke analize u prospektivne randomizirane studije sa modernom sistemskom terapijom kako bi se utvrdili određeni prognostički i prediktivni čimbenci rizika od lokalnog recidiva i osjetljivosti na radioterapiju [41]. Tek se tada možemo pomaknuti od kriterija 20. stoljeća i paradigme kao što je status limfnih čvorova, u koncept 21. stoljeće - individulane terapije temeljene na biologiji tumora.

Još starom meta-analizom iz 1987. te dodatnim osvrtima (EBCTCG 1995., 2000.) ustanovljena je nedvojbena korist u smislu apsolutnog smanjenja učestalosti lokalnog recidiva adjuvantnom radioterapijom nakon mastektomije s 30% na 10% tijekom

20 godina praćenja. Nedvojbeno je i da se smanjenje učestalosti lokalnog recidiva odrazilo i na dugoročno poboljšanje kontrole bolesti, no kako je adjuvantna radioterapija imala i veću toksičnost u vidu smrtnosti nevezane s tumorom, s vremenom se nije dobilo poboljšanje ukupnog preživljenja. Problem je zapravo ležao u lošem odabiru bolesnica u kojih je provođena radioterapija, odnosno zračenju bolesnica s niskim rizikom za lokalni povrat bolesti.

Različita mišljenja o bolesnicama s 1 do 3 pozitivna aksilarna limfna čvora

Pitanje primjene PMRT u žena s ranim stadijem raka dojke i jednim do tri pozitivna aksilarna limfna čvora ostaje i dalje u sferi pretpostavki i očekivanja rezultata studija koje su u tijeku i trebaju dati odgovore što učiniti s bolesnicom koja ima, primjerice, tumor veličine 4 cm sa samo jednim aksilarnim limfnim čvorom zahvaćenim tumorskim stanicama, kvalitetno diseciranih i PH pregledanih barem 10 čvorova, a tumora II stupnja diferenciranosti, s angio ili limfnom invazijom i negativnih steroidnih receptora. Je li PMRT nakon intenzivne kemoterapije prejak i nepotreban tretman ili je terapiju treba nastaviti istim intenzitetom? Naime, dokazano je da je radioterapija nakon mastektomije i kod uznapredovalih slučajeva potrebna i produžava preživljenje. Je li to prekomjeran tretman, a sama aktivna i radikalna kemoterapija u takve bolesnice uvijek potrebna?

Zbog nekonzistentnih dostupnih podataka uloga PMRT u žena s jednim do tri pozitivna aksilarna čvora je danas nedefinirana [8]. Razmjerno smanjenje lokoregionalnog recidiva nakon PMRT za oko 2/3 je u grupi bolesnica s 1-3 pozitivna l. čvora, kao i u onih s 4 i više pozitivnih l. čvora [10-12]. Međutim, Troung i suradnici smatraju da je apsolutno smanjenje recidiva manje među bolesnicama s 1 do 3 zahvaćena čvora, jer je rizik od lokoregionalnog recidiva manji u toj subgrupi bolesnica. Zato Troung smatra da bi bolesnice s 1-3 pozitivna aksilarna čvora trebale imate mogućnost da sudjeluju u kliničkoj studiji koja bi ispitivala učinak lokoregionalne radioterapije. Studija The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA25, koja je randomizirala bolesnice s 1 do 3 pozitivna čvora nakon mastektomije na lokoregionalnu radioterapiju ili bez nje prekinuta je zbog slabog uključivanja bolesnica [8]. Tako smo ostali bez odgovora i transparentnosti glede tog nerazjašnjenog problema. Zato je sada u tijeku studija MA20 iz iste institucije. U toj studiji bolesnice podvrgnute poštednom kirurškom zahvatu s pozitivnim ili negativnim aksilarnim čvorovima i s visokim rizikom recidiva su randomizirane na skupinu s standardnom radioterapijom i skupinu s lokoregionalnom radioterapijom. Od rezultata studije se očekuje odgovor o vrijednosti lokoregionalne radioterapije u bolesnica s 1 do 3 pozitivna aksilarna limfna čvora.

Retrospektivna studija Trounga iz British Columbia Cancer Agency je analizirala bolesnice s T1 i T2 tumorom i jednim do tri pozitivna aksilarna limfna čvora nakon mastektomije bez postoperativnog zračenja [34]. U periodu od 10 godina rizik

ovih bolesnica za lokoregionalni recidiv bio je 13% do 16% i to samo u bolesnica, kao što je već rečeno, sa slijedećim faktorima rizika: dob do 45 godina, više od 25% zahvaćenih limfnih čvorova, s medijalnom lokalizacijom tumora i s negativnim ER. Bolesnice bez navedenih rizičnih faktora su imale daleko manji rizik i dobitak od postoperativne radioterapije bio je nizak i pitanje je njene indikacije. Zaključak studije je potreba i korist od PMRT u bolesnica s navedenim rizičnim čimbenicama.

Recht i sur. iznose iskustva Eastern Cooperative Oncology Group s lokoregionalnim recidivom nakon mastektomije i adjuvantne kemoterapije (CMF, CMF i prednison i tamoxifen i kemoterapija bazirana na antraciklinu s ili bez tamoksifena, ali bez radioterapije. Median praćenja je bio 12.1 godina. U četiri ECOG studije s više od 2000 bolesnica recidiv je imalo, kao u Troungovom radu, 13% bolesnica s jednim do tri, tumorom zahvaćena aksilarna limfna čvora, te 28.7% bolesnica s 4 i više pozitivnih l. čvorova. Meta analize su pokazale da porast veličine tumora i broja zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova, negativan status estrogenih receptora i smanjen broj pregledanih limfnih čvorova čine faktore rizika za lokoregionalni recidiv [42].

Već spomenuti rad Taghiana i kolega [5] također iznosi također podatak o stopi lokoregionalnih recidiva u 13% bolesnica s jednim do tri metastatska aksilarna čvora nakon mastektomije i kemoterapije, ali bez PMRT. Skupine bolesnica s 4-9, 10 i više zahvaćena čvora imale su stopu recidiva 24% i 32%. Nešto niže stope recidiva iznose Katz i sur. u bolesnice koje su imale mastektomiju i nakon toga kemoterapiju baziranu na doxorubicinu. U više od 1000 bolesnica liječenih u pet studija u MD Anderson Cancer Centre imalo je lokoreginalni recidiv 4% bolesnica s negativnom aksilom, 10% s 1-3 pozitivna l. čvora, 21% i 22% s 4-9, odnosno 10 i više zahvaćena l. čvora [43].

U poznatim kliničkim studijama M. Ovegaard i sur. iz Danish breast cancer group te Ragaza i sur. iz British Columbia group bolji rezultati lokoregionalne kontrole i preživljenja dobijeni su u bolesnica koje su zračene nakon mastektomije. Zanimljivo je da je u danskim studijama rezultat bio jednak u obje skupine bolesnica, u onih s jednim do tri pozitivna limfna čvora i onih s četiri ili više zahvaćenih limfnih čvorova [10,11] te da je stopa lokalnog recidiva u skupini bolesnica s jednim do tri zahvaćena limfna čvora, ali bez PMRT, bila 30-33%, što je znatno više od navedenih drugih studija.

Na godišnjem sastanku o karcinomu dojke u San Antoniu 2007.g. nekoliko grupa autora iznosilo je podatke o lokoregionalnoj kontroli radioterapije u bolesnica s 1 do 3 pozitivna čvora. Yau i sur. u svom radu s 838 bolesnica liječenih mastektomijom definirali su rizične skupine: [44]

- Bolesnice visokog rizika - pT jednak ili veći od 4 cm s 1 do 3 pozitivna čvora ili bilo koja veličina tumora sa više od tri pozitivna čvora ili sa pozitivnim kirurškim rubom

- Bolesnice srednjeg rizika - T manji od 4 cm, 1-3 pozitivna čvora, ili negativni l. č. sa bilo kojim visoko rizičnim čimbenikom (tumor veći od 4 cm, limfovaskularna invazija ili kirurški rubovi jednaki ili manji od 2 mm
- Bolesnice niskog rizika – bez pozitivnih limfnih čvorova i ostalih čimbenika visokog rizika i bez adjuvantne radioterapije

Nakon praćenja od 5,5 god. bolesnice s niskim rizikom, koje nisu zračene, imale su značajno češći lokoregionalni recidiv u usporedbi sa bolesnicama srednjeg rizika koje su zračene. Osim toga, u skupini niskog rizika bolesnice koje su bile mlađe od 50 god. i s tumorom gr III imale su značajno češći lokoregionalni recidiv. Autori zaključuju da nisu sve bolesnice s negativnom aksilom u skupini nisokg rizika i da su potrebne daljnje studije koje bi identificirale podgrupu bolesnica sa niskorizičnim pokazateljima koje imaju veću vjerojatnost lokoregionalnog recidiva.

Konačno, 1999.g. donesen je izvještaj o Cambridge Postmastectomy Radiation Therapy Index koji je uključivao broj pozitivnih aksilarnih čvorova, limfovaskularnu invaziju, veličinu tumora, invaziju pektoralnog mišića, kirurške rubove i histološki gradus tumora (Tablica 1.) [44].

Tablica 1. Cambridge PMRT indeks

Zbroj	3	2	1
Broj aks. čvorova ili limfovas. invazija	> 4 pozit.čvora	1-3 pozit.čvora	limfovas. inv.
Veličina tumora	>5 cm/T4	3-5 cm	2-2,9 cm
Kir. rubovi	invazija pektoral. m. ili rub manji od 1 mm	–	–
Gradus	–	–	gradus III

Index je primjenjen prospektivno na 433 bolesnica koje su liječene mastektomijom. Bolesnice koje su imale zbroj veći od 3 zračene su adjuvantno. Svega 1,4% bolesnica iz skupine niskog rizika koje nisu zračene imale su izolirani lokoregionalni recidiv. To ukazuje na činjenicu da bi Cambridge PMRT indeks mogao biti učinkovito sredstvo za selekciju bolesnica za PMRT.

Indeks bi se mogao poboljšati uvođenjem drugih raspoloživih kliničkih čimbenika kao što su dob bolesnice, status receptora, koji su u drugim radovima bili značajan indikator za rizik lokoregionalnog recidiva.

PMRT u bolesnica s T1,T2 N0 karcinoma dojke

Lokoregionalna PMRT se općenito ne preporuća u bolesnica koje imaju tumor promjera manjeg od 5 cm i negativne aksilarne čvorove. Naime, starije meta-analize

(Cuzik 1987. i 1994. g.) pokazale su u toj podskupini bolesnica malo apsolutno poboljšanje lokalne kontrole bolesti u odnosu na značajan porast rizika od posljedica zračenja. EBCTCG meta-analiza je pokazala da PMRT smanjuje lokoregionalni recidiv bolesnicama s negativnom aksilom, ali je taj rizik relativno nizak i bez PMRT (2.7% s PMRT u odnosu na 9.2 % bez PMRT, $p<0.00001$) [2].

U studiji NSABP B-04 su bolesnice s negativnom aksilom podijeljene u skupinu sa samom radikalnom mastektomijom, totalnom mastektomijom bez aksilarne disekcije ali s PMRT i totalnom mastektomijom s kasnijom aksilarnom disekcijom, ako su čvorovi postali pozitivni. Nakon 25 godina 5% bolesnica s radikalnom mastektomijom imalo je lokalni recidiv u odnosu na 7% bolesnica s totalnom mastektomijom i 1% s totalnom mastektomijom i PMRT. Regionalni recidiv u te tri skupine bolesnica bio je 4%, 6% i 4%. Dakle, iako PMRT smanjuje lokalni i regionalni recidiv apsolutna korist je mala i nema učinka na preživljenje [45]. Temeljem toga i sličnih zaključaka o malom podizanju lokoregionalne kontrole nakon PMRT u bolesnica s malim tumorom i negativnom aksilom studija MA20 ne uključuje takvu podskupinu bolesnica.

Bolesnice s drugim rizičnim faktorima (dob, diferenciranost tumora, limfovaskularna invazija, status hormonskih receptora, broj odstranjenih i pregledanih limfnih čvorova, aksilarna ekstrakapsularna invazija, kirurški rub, limfovaskularna invazija)

Studije koje iznose vezu između lokoregionalnog recidiva i gore navedenih faktora rizika nisu dale pouzdane rezultate. Također, primjena PMRT u navedenih rizičnih čimbenika tumora i liječenja nije jasna. Postoji slaganje u svezi uklanjanja aksilarnih limfnih čvorova I i II etaže u smislu klasifikacije stadija i smanjenja aksilarnog recidiva ali ne i u svezi broja čvorova koje treba disecirati. Međutim danas pravladava mišljenje da je najmanje potrebno odstraniti 10 limfnih čvorova aksile Uzimajući u obzir pomanjkanje čvrstih podataka i dokaza danas se može biti pristalica PMRT u bolesnica koje imaju 1-3 pozitivna aksilarna čvora i najmanje 10 čvorova uklonjenih iz aksile. Spomenuta MA20 studija, koja stratificira bolesnike u odnosu na zahvaćene limfne čvorove i nodalnu radioterapiju u odnosu na broj uklonjenih l. čvorova aksile, možda će dati odgovor i na ovo pitanje.

Odnos između proboja kapsule limfnog čvora i recidiva te preživljenja u odnosu na PMRT također je nejasan i proturječan. Neki smatraju da je ekstrakapsularna ekstenzija dovoljna indikacija za primjenu nodalne radioterapije i torakalne stijenke sa supraklavikularnim područjem. Rezultati studije British Columbije ukupnog preživljenja ne zračenih bolesnika su bili lošiji među bolesnicima koji su imali proboj kapsule nego oni bez nje. To nije bio slučaj u zračenoj grupi bolesnica. Naime, u njih je radioterapija poboljšala preživljenje. Nekoliko retrospektivnih studija je pokazalo jaku povezanost između proboja kapsule limfnog čvora i porasta zahvaćenih aksilarnih čvorova. Neke studije pokazuju veću povezanost s porastom rizika na

torakalnoj stijenci nego s izoliranim recidivom u aksili i smanjenjem preživljenja. Međutim, neke studije nasuprot toga pokazuju da proboj kapsule čvora nije značajan prognostički faktor za recidiv i preživljenje. U svakom slučaju sama aksilarna ekstrakapsularna ekstenzija tumora ili u kombinaciji s drugim prognostičkim faktorima mogu utjecati na izbor PMRT i treba će je tek definirati u budućnosti.

Tehnička razmatranja o radioterapiji

Studije koje iznose rezultate mastektomije bez radioterapije pokazuju da je torakalna stijenka najčešće mjesto lokalnog recidiva (50%-75%). Nakon aksilarne disekcije oko 20%-40% lokoregionalnih recidiva se pojavi u limfnim čvorovima supraklavikularne i infraklavikularne regije. Zato u ciljni volumen PMRT treba uključiti torakalnu stijenku i supraklavikularno i infraklavikularno područje i apikalne aksilarne limfne čvorove. Dakle, u polju zračenja klavikularnih limfnih čvorova treba biti uključen i vrh aksile.

Apsolutni rizik recidiva u aksili nakon kompletne aksilarne disekcije je manji od 5% [8]. Studija Eastern Clinical Oncology Group pokazala je da se recidiv aksile smanjuje sa 7% u bolesnica kojima je uklonjeno 5 ili manje limfnih čvorova aksile na 1% kada je uklonjeno 6 ili više čvorova (p=0.0009). Dakle, broj odstranjenih limfnih čvorova iz aksile je dobar indikator veličine disekcije aksile. U razdoblju od 1986. do 1993. godine u KBC smo imali 239 bolesnica s rakom dojke koje su imale poštedni kirurški zahvat s evakuacijom aksilarnih limfnih čvorova. Tada smo imali kriterij uklanjanja najmanje 10 limfnih čvorova aksile. Budući su bolesnice imale u prosjeku pregledanih samo 9 čvorova sve bolesnice su bile uključene u zračenje aksile tangencijalnim poljima, koja su uključivala torakalnu stijenku te I i II nivo aksile i supraklavikularnim poljem, koje je uključivalo III nivo aksile. Danas se i naš stav promijenio i do nedavno je bio u prosjeku u skladu s ASCO smjernicama uz poneki odmak od njih u bolesnica s 1-3 pozitivnih limfnih čvorova, posebice udruženih s drugim faktorima rizika. Osim toga pošto je nepotrebno zračiti cijelu aksilu nakon radikalne disekcije aksile, zbog malog učinka na smanjenje i inače malog rizika recidiva u aksili, nije ga dobro primjenjivati i zbog rizika limfedema. Naime, radioterapija nakon radikalne aksilarne disekcije povećava bitno rizik limfedema i sindroma aksilarnog pleksusa i smanjenje pokretnosti ramenog obruča. Nakon radikalne aksilarne disekcije, koja znači disekciju aksilarnih limfnih čvorova I i II nivoa, nije potrebno zračiti cijelu aksilu već supraklavikularno područje s apeksom aksile s 3% rizika od limfedema.

Iako je ranijih godina poštednih kirurških zahvata zbog raka dojke bolesnicama s pozitivnom ili negativnom aksilom najčešće bio primjenjena nodalna radioterapija danas se najveći broj autora slaže da je nepotrebno zračiti područje aksilarnih čvorova ako je izvršena adekvatna disekcija aksile i limfni čvorovi nisu zahvaćeni tumor-

skim stanicama. To se danas odnosi i na bolesnice s negativnim sentinel čvorovima jer studije pokazuju nisku stopu pozitivnih čvorova.

Definicija volumena zračenja

Tradicionalna PMRT uključuje torakalnu stijenku i limfne čvorove u neresciranom apeksu aksile i supraklavikualrne regije. Poznato je da se u području toraklane stijenke najčešće javljaju lokoregionalni recidivi (2/3 do 3/4). Također je poznato da bolesnice u st. III (T3N1, T4 ili patol. N2 ili N3 st.) imaju rizik od recidiva u apeksu aksile i supraklavikularne regije. Strom i sur. iznose svoja iskustva s recidivima istih područja. U bolesnica koje su nakon mastektomije i kemoterapije bile bez PMRT nakon 10 godina pojavio se recidiv u apeksu aksile u 14% te u supraklavikularnoj regiji u 19% bolesnica s 4 i više pozitivna čvora, 20% i više pozitivnih čvorova ili sa ekstrakapsularnim širenjem iznad 2 mm [46]. Sve bolesnice su imale standardnu disekciju aksile s medijanom od 17 čvorova. U I i II razini aksilarnih čvorova lokalni recidiv se pojavio u samo 3% bolesnica. Bolesnice s 1-3 pozitivna aksilarna čvora i bez ekstrakapsularnog širenja su imale recidiv samo u 4% slučajeva. Iz istog razloga mnogi su pristalice zračenja samo torakalne stijenke u tih bolesnica. Ipak, studije pokazuju dobit u preživljenju u bolesnica koje su u ciljni volumen PMRT imale uključene apeks aksile i supraklavikularne regije.

Pri planiranju zračenja je velik dobitak sa CT simuliranjem kojim se točnije identificiraju limfni čvorovi aksile, njihov smještaj i dubina, posebica III aksilarne razine i supraklavikularne regije. Konturiranjem limfnih čvorova osigurava se prema individualnoj debljini i konturi bolesnice ciljni volumen unutar planirane i željene distribucije izodoza [47]. Međutim rezultati danske randomizirane studije 82 b i c su sasvim drugačiji (43% recidiva), što se smatra kao rezultat manje radikalne disekcije I i II razine aksilarnih l. čvorova [48]. Naime, medijan ekstirpiranih čvorova je bio 7, što upućuje na zaključak da na indikaciju o zračenju I i II razine aksile utječe radikalnost njene disekcije.

Kao i kod recidiva drugih sijela tako i reginalni recidiv limfnih čvorova umanjuje šanse za uspjeh terapije. Bolesnice s recidivom u donjoj razini aksile treba operirati i provesti radioterapiju (uz torakalnu stijenku i supraklavikularnu regiju) ako prethodno nisu zračene.

Bolesnice koje su inicijalno imale negativnu aksilu imaju bolji rezultat liječenja recidiva nego one bolesnice s T1 ili T2 stadijem i 1-3 pozitivna čvora. Chagpar i sur. iznose da spomenuta podskupina bolesnica ima isto tako lošu prognozu kao i bolesnice koje su imale 4 i više pozitivna aksilarna čvora [47].

Bolesnice u stadiju II karcinoma dojke s 1-3 pozitivna aksilarna čvora je heterogena skupina s utjecajem drugih prognostičkih faktora na lokalni recidiv. Tako npr. Katz i sur. iznose temeljem studije na 466 bolesnice da tumor dojke veći od 4 cm, ekstrakapsularna ekstenzija od 2 mm ili više, odstranjenih manje od 10 limfnih čvorova [47].

Zaključak

Uloga radioterapije u postizanju lokoregionalne kontrole i boljem preživljenju bolesnica s rakom dojke dokazana je u brojnim randomiziranim studijama i velikim meta-analizama.

Međutim, unatoč obilju podataka koji potvrđuju korist radioterapije nesigurnost postoji u vezi odabira bolesnica i ciljnog volumena zračenja. Proturječja i dalje postoje po pitanju kliničkih karakteristika bolesnika koji imaju korist od PMRT. Obzirom da se rizik od lokoregionalnog recidiva povećava s brojem pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, široko prihvaćen pristup je PMRT u bolesnica s 4 ili više pozitivnih čvorova s minimalno uključenom torakalnom stijenkom i supraklavikularnim područjem u tih bolesnica. Ova skupina bolesnica će imati najveću korist i u lokoregionalnoj kontroli i preživljenju.

Dakle, postoji slaganje o potrebi adjuvantne lokoergionalne radioterapije ali uloga lokoregionalne radioterapije u bolesnica sa intermedijarnim rizikom (T1-2 bolesti) sa 1-3 limfna čvora još je uvijek kontroverzno. Budući je optimalna lokoregionalna kontrola bitna za unaprijeđenje preživljenja bolesnica potrebno je pratiti kliničke i patohistološke pokazatelje koji bi identificirali podskupinu bolesnica sa visokim rizikom, a koje su imale rani stadij raka dojke s pozitivna 1-3 aksilarna čvora.

Predmet rasprava o potrebi zračenja regija lokalnih limfnih čvorova u bolesnica sa 1-3 pozitivna aksilarna čvora i dalje je aktualan i pravi odgovor će se dobiti tek završetkom randomiziranih studija koje su u tijeku, a do tada je problem na individualnom odlučivanju terapeuta i bolesnika.

Zbog toga bi zaključak ukratko bio slijedeći:

1. Postoji dovoljno podataka da se savjetuje provođenje PMRT za sve bolesnice sa zahvaćenim limfnim čvorovima aksile, a ne samo za one koje imaju 4 i više pozitivna limfna čvora
2. Potrebna je tehnička infrastruktura u radioterapijskim centrima zbog točnijeg pokrivanja ciljnog volumena i smanjenja rizika kasnih nuspojava
3. Kao i obično, potreba je multidisciplinarnog pristupa u liječenju raka dojke te potreba daljnjih studije po pitanju veličine i regija zračenja bolesnice sa rakom dojke u kombinaciji sa kirurškim i sustavnim liječenjem

Literatura

[1] Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al: Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 12:447-453, 1994\\cgi\ijlink

[2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 355:1757-1770, 2000

[3] Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al: Does locoregional radiotherapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 18:1220-1229, 2000

[4] Carolyn I. Sartor: Postmasrectomy Radiotherapy in Women with Breast Cancer Metastatic to One to three Axillary Lymph Nodes. Cuurent Oncology Reports 2:497-505,2001.

[5] Taghian A, Jeong J-H, Mamounas E, et al: Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. J Clin Oncol 22:4247-4254, 2004)

[6] Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al: Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:989-990, 1999

[7] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: Postmastectomy radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1539-1569, 2001

[8] Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, et al.: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer, 16: Locoregional postmastectomy radiotherapy. CMAJ 170:1263-1273, 2004

[9] Pierce LJ: Treatment guidelines and techniques in delivery of postmastectomy radiotherapy in management of operable breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 30:117-124, 2001

[10] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 337:949-955, 1997

[11] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 353:1641-1648, 1999

[12] Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 97:116-126, 2005

[13] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233-1241, 2002

[14] Clark RM, Whelan T, Levine M, et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. J Natl Cancer Inst 88:1659-1664, 1996

[15] Vinh-Hung V, Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 96:115-121, 2004

[16] Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 82:247-253, 2007

[17] Marks LB, Prosnitz LR: "One to three" or "four or more"?: Selecting patients for postmastectomy radiation therapy. Cancer 79:668-670, 1997

[18] Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, et al: Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. J Clin Oncol 4:655-662, 1986

[19] Saha S, Farrar WB, Young DC, et al: Variation in axillary node dissection influences the degree of nodal involvement in breast cancer patients. J Surg Oncol 73:134-137, 2000

[20] Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, et al: Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:1177-1183, 2000

[21] Kiricuta CI, Tausch J: A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 69:2496-2501, 1992

[22] Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. Ann Surg 168:337-356, 1968

[23] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al: 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. BMJ 330:217, 2005

[24] EBCTCG: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women—Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 339:71-85, 1992

[25] Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al: 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. N Engl J Med 292:117-122, 1975

[26] Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al: Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. J Natl Cancer Inst 93:112-120, 2001]

[27] Horton J: 1995 Oxford breast cancer overview: Preliminary outcomes. Cancer Control 3:78-79, 1996

[28] Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR: A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 122:529-540, 1966

[29] Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 6:1107-1117, 1988

[30] Marks LB, Hardenbergh P, Prosnitz LR: Mounting evidence for postmastectomy locoregional radiation therapy. Oncology (Williston Park) 13:1123-1142, 1144, 1999

[31] Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337:956-962, 1997

[32] Marks LB, Zeng J, Prosnitz LR. One to three versus four of more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the dabate. J Clin Oncology 26; 2075-2077; 2008.

[33] Cheng SH, Horng CF, Clarke JL, et al: Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:1401-1409, 2006

[34] Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, et al: Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1337-1347, 2005

[35] Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, et al: Postmastectomy radiotherapy: Toxicities and techniques to reduce them. Semin Radiat Oncol 9:259-268, 1999

[36] Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al: Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: Dosimetric comparison of common techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:1220-1230, 2002

[37] Cardoso F, Van'T VL, Rutgers E, et al: Clinical application of the 70-gene profile: The MINDACT trial. J Clin Oncol 26:729–735, 2008

[38] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al: Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol 26:2373–2378, 2008

[39] Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, et al: High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82 b&c. Radiother Oncol [epub ahead of print on May 7, 2008].

[40] Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al: Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 26:1419–1426, 2008.

[41] Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, et al: Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. Breast Cancer Res 8:R62; 2006.

[42] Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 17:1689-700,1999.

[43] Katz A et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for irradiation. J Clin Oncol 18(5):2817-27,2000)

[44] Troung PT. Update on Radiation Therapy for Breast Cancer. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2007.

[45] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N, Twentyfive-year follow-up of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 347:567-575,2002.

[46] Strom EA, Woodward WA, Katz A. Clinical investigation: Regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1508-1513,2005.

[47] Bucholz TA, Haffty BG. Breasr cancer: Locally Advanced and Reccurent Disease, Postmastectomy Radiation, and Systemic Therapies. U: Perez and bradys: Principles and Practice Radiation Oncology. Fifth Edition, Lippinct Wiliams&Wilkins: 1292-1317,2004.).

[48] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherpa in addition to adjuvant systemic chemotherapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 24:2268-2275,2006.

UDK 618.19-006-085.849
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

DILEME U REDOSLIJEDU ADJUVANTNOG SUSTAVNOG LIJEČENJA I RADIOTERAPIJE RAKA DOJKE

Nina Dabelić, Jasna Radić, Marijana Jazvić, Željko Soldić, Ante Bolanča, Zvonko Kusić

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb

Sažetak

Sve je više bolesnica kojima je indicirano provesti kombiniranu adjuvantnu terapiju primjenom nekog od oblika sustavnog liječenja i radioterapije, pri čemu o optimalnom redoslijedu provođenja pojedinih terapija do danas nema opće prihvaćenog konsenzusa. Ukoliko se primjenjuje kemoterapija i radioterapija, uobičajeno je započeti s kemoterapijom, no radioterapiju treba započeti najkasnije 7 mjeseci nakon operacije dojke, u suprotnom se povećava stopa lokalnih recidiva uz moguć negativan učinak i na preživljenje. Neke vrste kemoterapijskih protokola mogu se provoditi konkomitantno s radioterapijom. Tamoksifen se može koristiti konkomitantno s radioterapijom, dok za sada nema dovoljno podataka o eventualnoj konkomitantnoj primjeni inhibitora aromataze i radioterapije. Primjena trastuzumaba konkomitantno s radioterapijom povećava njegovu toksičnost, no postoje naznake da bi mogla biti učinkovitija od sekvencijske primjene. Međutim, do daljnjeg se trastuzumab primjenjuje sekvencijski, nakon radioterapije. Nove, sofisticirane radioterapijske tehnike koje se istražuju omogućit će smanjenje toksičnosti ovog načina liječenja, a primjena genomike i proteomike daljnje individualiziranje terapijskog pristupa u pojedinih bolesnika.

Ključne riječi: rak dojke, adjuvantna terapija, radioterapija, kemoterapija, sekvencija, tamoksifen, inhibitori aromataze, trastuzumab

POZITIVNI UČINCI RAZLIČITIH OBLIKA ADJUVANTNOG LIJEČENJA NA LOKALNU KONTROLU BOLESTI I UKUPNO PREŽIVLJENJE

U bolesnica s radikalno operiranim rakom dojke mogući su različiti oblici adjuvantnog liječenja, kako lokalnog (radioterapija - RT), tako i različite vrste sustavnog adjuvantnog liječenja – kemoterapija (KT), imunoterapija (IT), hormonska terapija (HT).

Svaki će od navedenih oblika adjuvantnog liječenja polučiti bolji učinak što se ranije započne.

U bolesnica kojima je indicirano provesti više oblika adjuvantnog onkološkog liječenja, cilj je kombinirati njihovu primjenu vodeći računa o sigurnosti i učinkovitosti, kako bi se postigao optimalan klinički ishod.

Poznat je pozitivan učinak **adjuvantne radioterapije**, kao lokalnog oblika liječenja, na lokoregionalnu kontrolu bolesti, ali i dobit u preživljenju od raka dojke i u ukupnom preživljenju nakon njezine primjene. Međutim, u ranijim studijama, kada su radioterapijske tehnike bile manje sofisticirane, negativan učinak radioterapije uslijed kardiotoksičnosti poništio je njezin pozitivan učinak na preživljenje.

Dobro je poznat pozitivan učinak primjene radioterapije nakon poštednog kirurškog zahvata (PKZ), kako na lokalnu kontrolu bolesti, tako i na smanjenje mortaliteta. Prema meta-analizi EBCTCG iz 2005.g., RT nakon PKZ smanjila je rizik od lokalnih recidiva u 5 godina za 19%, rizik od mortaliteta od raka dojke tijekom 15 godina za 5,4%, te rizik od ukupnog mortaliteta tijekom 15 godina za 5,3%. Slični su rezultati objavljeni i u EORTC-ovoj studiji, te još nekima (npr. Livi 2007).

U mastektomiranih bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima također je izražen pozitivan učinak primjene radioterapije (meta-analiza EBCTCG, 2005) kako na smanjenje stope lokalnih recidiva za 17%, tako i na smanjenje rizika od mortaliteta tijekom 15-godišnjeg praćenja (smanjenje mortaliteta od raka dojke za 5,4%, smanjenje ukupnog mortaliteta za 4,4%).

Može se zaključiti da se primjenom adjuvantne radioterapije smanjuje rizik od lokalnih recidiva, što se reflektira na poboljšanje ukupnog preživljenja (približno, od četiri bolesnice kojima je spriječen lokalni recidiv, jednoj je spašen i život, jer bi umrla od posljedica raka dojke).

Novija EORTC-ova studija iz 2007.g., ukazala je na pozitivan učinak više doze RT na područje povećanog rizika tj. ležište tumora, primjenom tzv. „boost-a", čime se signifikantno smanjila stopa lokalnih recidiva u svim dobnim skupinama, premda još nema dokaza o poboljšanju preživljenja nakon 10-godišnjeg praćenja. Primjena „boost-a" mogla bi poništiti negativan učinak odgode RT, premda ova hipoteza još nije dokazana.

Zračenjem se nastoje uništiti rezidualne tumorske stanice, čime se sprječava pojava recidiva, ali i udaljenih metastaza. Učinak RT ovisi o broju klonogenih stanica i volumenu zaostalog tumorskog tkiva. Stoga je njezina ranija primjena učinkovitija, o čemu svjedoče radiobiološki modeli, predkliničke studije, ali i retrospektivne kliničke studije.

Jasan je također i pozitivan učinak **adjuvantne kemoterapije**, kao sustavnog oblika liječenja. Primjena kemoterapije značajno smanjuje rizik od udaljenih metastaza, ali i od lokalnog recidiva, premda ne u tolikoj mjeri kao primjena radioterapije.

U analizi EBCTCG (2005), dodatak KT poboljšao je ukupno 15-godišnje preživljenje u žena mlađih od 50 godina za 9%, a u onih između 50 i 69 godina za oko 3%. Primjena KT dovela je, s druge strane i do sniženja rizika od lokalnih recidiva (HR 0.63 za žene mlađe od 50 god., HR 0.70 za žene 50-69 god.). Obrnuto, izostavljanje KT u visokorizičnih bolesnica dovelo je do povišenja stope lokalnih recidiva (HR 2.7 prema Bucholzu, 2001).

Uvođenjem antraciklina u kemoterapijske protokole postignuta je dodatna dobit u preživljenju u odnosu na CMF (2,7%). Novija generacija citostatika, taksani, značajno reduciraju rizik od smrti u adjuvantnoj primjeni u bolesnica s ranim rakom dojke, do 3% (Henderson 2003; Martin 2005).

Pozitivan učinak **adjuvantne hormonske terapije** u bolesnica s hormonski ovisnim zloćudnim tumorima dojke poznat je već dugo godina. ***Tamoksifen*** je posljednja tri desetljeća najčešće korišten lijek u hormonskoj terapiji raka dojke. U žena s hormonski ovisnim ranim rakom dojke adjuvantna primjena tamoxifena značajno reducira rizik pojave udaljenog povrata bolesti za oko 59% i posljedično reducira mortalitet oko 31%. Treća generacija hormonske terapije, ***aromatazni inhibitori***, u većini je studija adjuvantne terapije hormonski ovisnog raka dojke pokazala prednost pred tamoksifenom u produljenju perioda bez bolesti, a u nekima i dobit u sveukupnom preživljenju.

Unazad nekoliko godina ogroman je odjek u onkološkoj javnosti i brzu kliničku primjenu izazvala spoznaja o pozitivnom učinku **adjuvantne imunoterapije trastuzumabom (Herceptin)** u HER-2 pozitivnih bolesnica, kako na produljenje perioda bez znakova bolesti tako i na sveukupno preživljenje, što je pokazano u pet multicentričnih randomiziranih studija.

SEKVENCIONIRANJE ADJUVANTNE KEMOTERAPIJE I RADIOTERAPIJE

Kada je indiciran samo jednog oblik adjuvantnog liječenja, primjerice radioterapija, ograničenja su uglavnom organizacijska, rjeđe je riječ o objektivnim razlozima odgode, primjerice perioperacijskim komplikacijama. Možda nismo niti svjesni, ali i u razvijenim zemljama (Velika Britanija, Kanada, SAD, Australija, Novi Zeland, Danska, Njemačka, Španjolska, Italija...) veliki su problem liste čekanja na radioterapiju uslijed manjka opreme i osoblja.

Mogućnost provođenja multimodalnog liječenja dovodi do pitanja o načinu njegova kombiniranja. Do danas nema definitivnih odgovora niti opće prihvaćenog konsenzusa oko kombiniranja adjuvantne kemoterapije i radioterapije, premda je riječ o odlukama koje onkolozi svakodnevno moraju donositi u kliničkoj praksi. U usklađivanju primjene različitih vrsta sustavnog adjuvantnog liječenja s radioterapijom, bitno je voditi računa o vremenskom slijedu, sigurnosti i optimalnoj učinkovitosti njihove primjene, kako bi se postigao maksimalno pozitivan učinak na prevenciju lokalnih recidiva i poboljšanje preživljenja.

Različiti su podaci o učinku odgode radioterapije na ishod bolesti, kako u bolesnica koje je primaju kao jedini oblik adjuvantnog liječenja, tako i uslijed prethodne primjene kemoterapije. Hoće li ta odgoda RT biti više ili manje značajna za pojavu lokalnog recidiva, ovisi i o čimbenicima ovisnim o bolesniku (npr. dob), bolesti (npr. tumorski rubovi, pozitivni limfni čvor/ovi) i provedenom liječenju (npr. ukupna aplicirana doza RT i ev. primjena „boost-a"). Tako bi, primjerice, primjena „boost-a" na tumorsko ležište, mogla poništiti negativan utjecaj odgode RT.

Dokazi o štetnim učincima odgode radioterapije kad se ona samostalno adjuvantno primjenjuje nisu brojni, jer zbog jasnih etičkih razloga nema randomiziranih studija, već su one retrospektivne.

U bolesnica s učinjenim PKZ, u različitim studijama dobiveni su različiti intervali između vremena operacije i započinjanja RT koji su prihvatljivi, prije nego dođe do signifikantnog povišenja stope lokalnih recidiva (Ruo Redda 2002, Huang 2003, Benk 2004 – navode da je taj interval 8 tjedana, Hébert-Croteau 2004 – 12 tjedana, Olivotto 2009 – 20 tjedana). Neke od ovih studija istraživale su samo bolesnice kod kojih je RT bila jedini oblik adjuvantnog liječenja, dok su drugi, poput Huangove, uključili i bolesnice koje su primale KT, eventualno potom i HT, što otežava usporedbu dobivenih rezultata.

Neke pojedinačne studije nisu pokazale povišenje stope lokalnih recidiva odgodom RT (npr. Whelan 2005, Vujovic 2006).

Kada je u pitanju negativan učinak odgode RT na preživljenje u bolesnica s učinjenim PKZ, studije Huanga i Hébert-Croteaua nisu imale dovoljnu statističku snagu za donošenje valjanih zaključaka, osobito stoga što je bila riječ uglavnom o bolesnicama s dobrom prognozom. No u pregledu studija provedenih od strane grupe NSABP (2006), pokazano je da su lokalni recidivi važan prognostički čimbenik za preživljenje, stoga utjecaj odgode RT na povišenje stope lokalnih recidiva može imati negativan učinak i na preživljenje. Yorkshireska studija provedena na 7800 bolesnica (Mikeljevic 2004), ukazala je na povišenje relativnog rizika od smrti odgodom RT, što je dostiglo statističku značajnost kod intervala od 20-26 tjedana. Meta-analiza Chena i sur. iz 2008. nije pokazala statistički značajno smanjenje preživljenja odgodom RT, dok je u najnovijoj studiji (Olivotto i sur., 2009.), preživljenje od raka dojke bilo signifikantno sniženo (HR 2.15) ukoliko je RT započeta nakon više od 20 tjedana od operacije.

Može se zaključiti da odgoda RT, kada se ista primjenjuje kao jedini oblik adjuvantnog liječenja, ne bi smjela biti veća od 8-20 tjedana od operacije.

Učinak odgode RT na lokalne recidive ovisi uvelike o tumorskim rubovima. Studija (Park 2000) koja je pratila postotak lokalnih recidiva nakon 8-godišnjeg praćenja ovisno o statusu rubova, ukazala je na jasnu povezanost veće stope lokalnih recidiva kod izrazito pozitivnih ili fokalno pozitivnih tumorskih rubova u odnosu na negativne (27%, 14%, 7%). Stoga se u bolesnica s pozitivnim ili bliskim rubovi-

ma preporuča reekscizija, po potrebi i mastektomija, kako bi se postigli negativni rubovi, čime se rizik u tih bolesnica izjednačava s onima koje su inicijalno imale negativne rubove.

Iznimka bi bile bolesnice koje iz medicinskih razloga (npr. povećan perioperacijski rizik zbog komorbiditeta) nisu kandidatkinje za reoperaciju, kada se predlaže što ranija primjena radioterapije uz višu dozu RT na ležište tumora („boost"). Međutim, kod pozitivnih tumorskih rubova, dodatak radioterapijskog „boost-a", isto kao i primjena kemoterapije, može tek donekle smanjiti povećani rizik od lokalnih recidiva, ali on i dalje ostaje viši nego u žena s negativnim rubovima. Bolesnice s pozitivnim rubovima mogle bi biti podskupina koja bi zahtijevala što raniju primjenu RT, pa bi se, u slučaju indikacije za primjenom KT ona mogla provesti nakon RT, kako bi se smanjila stopa lokalnih recidiva (6% kod sekvencije RT – KT, nasuprot 24% kod sekvencije KT – RT, po studiji Hartsell, 1995). Za ovakav pristup, međutim, još uvijek nema dovoljno dokaza.

Prema našim spoznajama, nema objavljenih podataka koji bi evaluirali odgodu adjuvantne RT nakon mastektomije kada je ona jedini oblik adjuvantnog liječenja. U svim studijama koje su istraživale adjuvantnu RT u mastektomiranih žena, provođena je i KT i/ili HT. Žene kojima se provodi mastektomija obično imaju uznapredovaliji stadij bolesti u odnosu na one s PKZ. Moguće je da postoji negativan učinak odgode RT na preživljenje i u mastektomiranih bolesnica, stoga je se preporuča provesti što ranije.

Više je studija pokazalo da sekvencijska primjena KT i RT dovodi do sniženja stope lokalnih recidiva u visokorizičnih bolesnica, u usporedbi s primjenom samo adjuvantne radioterapije.

Premda se u tim slučajevima mora odgoditi početak adjuvantne RT, pozitivan učinak kemoterapije može poništiti negativan učinak kasnijeg početka RT na ishod liječenja, stoga se mora razlikovati od kasnijeg započinjanja RT zbog npr. dugih lista čekanja. Štoviše, u studiji CALGB 9344 (2005.g.), produljeni KT sekvencijski protokol (4x AC – 4x T), polučio je još bolji učinak na lokalnu kontrolu bolesti u usporedbi s primjenom samo 4 ciklusa protokola AC, bez dodatka paklitaksela (smanjenje stope lokalnih recidiva u 5 god. na 3,7% vs 9,7%, p=0.04), unatoč tome što je zbog toga RT bila odgođena za dodatna 4 mjeseca. Moguće da je to posljedica radiosenzibilizirajućeg učinka paklitaksela.

Polemike i istraživanja o optimalnom načinu kombiniranja kemoterapije i radioterapije traju već gotovo 20 godina, a još uvijek nema definitivnog odgovora. Jedan od prvih koji se to zapitao još 1991. bio je Recht. Rezultati Rechtove studije na skupini od 286 žena ukazivali su da je stopa lokalnih recidiva u žena koje su započele sekvencijski prvo s radioterapijom unutar 16 tjedana od operacije bila tijekom 5 godina praćenja 5%, za razliku od žena koje su započele RT nakon više od 16 tjedana, kada je ista iznosila 35%. Godine 1996., Recht i suradnici su studijom na

244 bolesnice, zaključili da odgođena primjena radioterapije, nakon kemoterapije, dovodi do povišenja rizika od lokalnih recidiva (14% vs 5% tijekom 5 god.). Isto tvrdi i Huang 2003 (16% vs 6% lokalnih recidiva tijekom 5-god. praćenja primjenom prvo KT, potom RT). S druge strane, kasnija primjena kemoterapije (više od 6 mjeseci nakon operacije), mogla bi, po Rechtu, ali i Buchholzu (1993; 105 bolesnica), dovesti do lošijeg preživljenja, kako bez znakova bolesti, tako i ukupnog. Rechtova studija iz 1996. pokazala je statistički granično signifikantnu dobit u preživljenju bez znakova bolesti kad se KT davala sekvencijski prije RT (32% vs 20%, p=0.07). Bitno je istaknuti da su i Recht i Buchholz u svoje studije uključivali i bolesnice s pozitivnim rubovima, za koje je danas preporuka da se prvenstveno podvrgnu reoperaciji.

Međutim, nakon duljeg praćenja bolesnika iz Rechtove studije, Bellon i suradnici objavili su 2005. nove podatke, kojima se više ne registriraju nikakve razlike na ishod bolesti - niti na preživljenje, niti na lokalne recidive - bez obzira je li se ranije primijenila KT ili RT. I neke druge (nerandomizirane) studije sugerirale su da odgoda radioterapije zbog kemoterapije dovodi do povišenja stope lokalnih recidiva, pri čemu su dobili različite podatke, vjerojatno jer se ovim studijama mogu pronaći brojne zamjerke.

S druge strane, kasnije započinjanje kemoterapije uslijed provođenja radioterapije može dovesti do proliferacije mikrometastaza do razine kada se više ne mogu učinkovito uništiti kemoterapijom.

U nekim studijama (Recht, Benchalal) pokušava se i s tzv. „sandwich" radioterapijom, koja se aplicira u sredini svih ciklusa kemoterapije, tj. nakon 3. ciklusa.

Bowden i sur. su 2005.g. analizom 21 studije utvrdili da je u 5 studija odgoda RT dovela do značajnog porasta stope lokalnih recidiva, u 2 studije je taj značaj bio graničan, dok se u 14 studija pokazalo da nema signifikantne razlike u lokalnoj kontroli bolesti ako se prvo primijeni kemoterapija. Ozbiljni nedostaci mnogih od ovih studija bili su njihova heterogenost, činjenica da je često riječ o retrospektivnim studijama, ali i ozbiljni metodološki propusti - nepotpuni podaci, mali broj bolesnica, neizbalansirane skupine bolesnica s obzirom na načine liječenja i prognostičke čimbenike, osobito za lokalni recidiv (npr. status tumorskih rubova, doze aplicirane RT), kratko vrijeme praćenja; vjerojatno stoga rezultati toliko variraju, te ih je potrebno promatrati s oprezom.

Pregled triju randomiziranih studija s ukupno 853 bolesnice od strane Cochrane Library iz 2006., pokazao je da način sekvencije kemoterapije i radioterapije ne utječe niti na lokalnu kontrolu niti na ukupno preživljenje, pod uvjetom da se RT započne unutar 7 mjeseci od operacije.

Trenutno nema informacija koje bi se odnosile na optimalno sekvencioniranje radioterapije i taksana. Odgoda radioterapije uslijed primjene taksana mogla bi dovesti do povišenja stope lokalnih recidiva, no isti autor (Henderson 2003), navodi i studiju u kojoj je primjena paklitaksela prije radioterapije dovela čak do smanjenja

lokalnih recidiva u žena s učinjenom poštednom operacijom dojke, što bi bilo u skladu i s gore navedenom CALGB-ovom studijom.

Može se zaključiti da u većini novijih studija, odgoda RT za 6-7 mjeseci od operacije zbog primjene kemoterapije, nije utjecala na lokalnu kontrolu bolesti niti na pogoršanje preživljenja.

STUDIJE S KONKOMITANTNOM PRIMJENOM ADJUVANTNE KEMOTERAPIJE I RADIOTERAPIJE

Konkomitantna kemoradioterapija čini se zanimljivom opcijom liječenja u visokorizičnih bolesnica, jer se skraćuje ukupno trajanje adjuvantnog liječenja uz potencijalni sinergistički učinak kemoterapije i zračenja. Međutim, ostaju otvorena pitanja optimalnog kemoterapijskog protokola, optimalne doze citostatika, tehnike i frakcioniranja zračenja kako bi se minimizirala akutna i kasna toksičnost, a zadržala ili poboljšala učinkovitost liječenja uz održavanje prihvatljive kvalitete života i kozmetskog učinka. Naime, neki autori retrospektivnih i nerandomiziranih studija u kojima se primjenjivala konkomitantna kemoradioterapija navode različitu pojavnost akutne toksičnosti vezane uz primjenu CMF, antraciklina i taksana (kožne reakcije, ezofagitis, mijelosupresija, pneumonitis) te izraženije kasne manifestacije toksičnosti (kardiotoksičnost, fibroza kože i potkožja, limfedem, fibroza pluća) vezane uz kemoterapiju antraciklinima i taksanima.

Novije studije (do sada su objavljeni rezultati 8 randomiziranih studija) ispitivale su učinkovitost i podnošljivost konkomitantne nasuprot sekvencijskoj primjeni kemoterapije i zračenja.

U studiji Rouessea i sur. sa 638 uključenih bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima pokazan je 2,8 puta veći rizik lokalnog recidiva u bolesnica koje su liječene sekvencijskom primjenom kemoterapije (5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid) i zračenja u odnosu na bolesnice liječene konkomitantnom terapijom (uz mitoksantron umjesto doksorubicina). Osim toga, trajanje adjuvantnog liječenja skraćeno je za 50%, a nije bilo potrebe za značajnijom redukcijom doze citostatika ili odgodom terapije. Nakon 63 mjeseca praćenja nisu zabilježene značajnije kasne nuspojave, dok se akutna toksičnost manifestirala uglavnom u konkomitantnoj primjeni (febrilna neutropenija i leukopenija 2 i 3. stupnja).

Haffty i sur. ispitivali su konkomitantnu nasuprot sekvencijskoj primjeni kemoterapije doksorubicinom ili CMF protokolom u 535 bolesnica. Nakon 8,8 godina praćenja pokazana je statistički značajna razlika u lokalnoj kontroli bolesti u korist konkomitantnog pristupa (92% nasuprot 83%, $p<0.001$) uz prihvatljivu ranu i kasnu toksičnost.

Studija ARCOSEIN sa 716 uključenih bolesnica je za sada najveća objavljena studija koja je ispitivala konkomitantnu nasuprot sekvencijskoj primjeni kemoterapije

i zračenja. Bolesnice su primale kemoterapiju 5-fluorouracilom, mitoksantronom i ciklofosfamidom u standardnim dozama. Konkomitantni pristup pokazao se superiornim u smanjenju pojavnosti lokalnog recidiva u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima (redukcija rizika za 39%). Akutna toksičnost bila je podjednako izražena u obje skupine bolesnica, dok su kasne nuspojave (supkutana fibroza, teleangiektazije, hiperpigmentacija kože i atrofija dojke) bile statistički značajno češće nakon konkomitantne terapije.

U studiji Faula i sur. u 116 bolesnica primjenjivane su standardne doze citostatika u CMF protokolu, sekvencijski ili konkomitantno s radioterapijom. Tijekom liječenja nije bilo potrebe za smanjivanjem doze citostatika ili modifikacijom doze zračenja u konkomitantnoj primjeni, a učinkovitost obaju modaliteta bila je podjednaka.

Novi, potentniji citostatici (taksani, liposomalni doksorubicin) tek su u novije vrijeme ispitivani u kombinaciji sa zračenjem. Tako je u studiji Ellenbroeka i sur. u 24 bolesnice koje su primale adjuvantnu kemoterapiju prema protokolu AC-T pokazana dobra podnošljivost konkomitantne primjene paklitaksela u kombinaciji sa zračenjem. Koukourakis i sur. objavili su rezultate studije na 15 bolesnica liječenih konkomitantnom primjenom liposomalnog doksorubicina, docetaksela i trastuzumaba uz akceleriranu radioterapiju (ukupnom dozom 25-30% većom od standardne) i primjenu amifostina kao citoprotektiva. Nije zabilježena pulmonalna toksičnost, a rane i kasne nuspojave na mekim tkivima bile su prihvatljive.

Studija SECRAB sa 2298 uključenih bolesnica najveća je studija koja je ispitivala konkomitantnu nasuprot sekvencijskoj primjeni kemoterapije i zračenja, a njezini se rezultati tek očekuju. Bolesnice su primale CMF protokol ili sekvencijski antracikline i CMF, u kombinaciji s različitim shemama frakcioniranja zračenja (40 Gy u 15 frakcija, 45 Gy u 20 frakcija ili 50 Gy u 25 frakcija). Uz trotjedno zračenje primjenjivan je tzv. „sandwich" protokol (zračenje između dva ciklusa kemoterapije), dok je uz ostale sheme frakcioniranja kemoterapija aplicirana konkomitantno. S obzirom na veliki broj uključenih bolesnica, ova će studija vjerojatno dokazati ima li odgoda radioterapije zbog primjene adjuvantne kemoterapije značajan utjecaj na povrat bolesti i pruža li konkomitantna kemoradioterapija mogućnost poboljšanja lokalne kontrole bolesti bez dodatnih toksičnih učinaka liječenja.

Konkomitantna kemoradioterapija (osobito novijim, potentnijim citostaticima - navedenim se studijama, naime, zamjera upotreba nestandardnih citostatika, kao npr. mitoksantrona te upotreba manje učinkovitih protokola, npr. CMF) svakako zaslužuje daljnju evaluaciju i predstavlja zanimljivu opciju adjuvantnog liječenja, osobito u visokorizičnih bolesnica.

SEKVENCIONIRANJE/KONKOMITANTNA PRIMJENA ADJUVANTNE HORMONSKE TERAPIJE I RADIOTERAPIJE

Tamoksifen

Radioterapija i tamoksifen vrlo su važni modaliteti adjuvantnog liječenja ranog raka dojke. Nažalost ne postoje podaci randomiziranih multicentričnih studija o optimalnom načinu sekvencioniranja i toksičosti tamoksifena i radioterapije.

Rezultati predkliničkih studija o združenoj primjeni tamoksifena i radioterapije su kontroverzni. Rezultati studija *in vitro* uglavnom podupiru teoriju o antagonističkom učinku združene primjene tamoksifena i radioterapije staničnih linija raka dojke. Istraživanja *in vivo*, međutim, sugeriraju sinergistički učinak koji može biti posljedica mikrookolišnih promjena u tumorskom odgovoru na ionizirajuće zračenje i hormonsku terapiju.

Studija NSABP-B21 je nakon 8 godina praćenja pokazala da je primjena radioterapije i tamoksifena dovela do 63% manje stope lokalnog povrata bolesti u usporedbi s 49% u grupi bolesnica koja je primala radioterapiju i placebo. Nažalost, način primjene dvaju modaliteta liječenja nije bio predmet istraživanja u navedenoj studiji.

Nedavno su objavljeni rezultati triju retrospektivnih studija koje su istraživale sekvencioniranje radioterapije i tamoksifena. Nije bilo razlike u kontroli lokalnog povrata bolesti u grupama bolesnica koje su primale združeni ili sekvencijski oblik liječenja.

Od navedene tri studije jedino su Harris i suradnici istraživali i toksičnost združene primjene radioterapije i tamoksifena promatrajući učestalost pneumonitisa, lošijeg kozmetskog rezultata i edema ruke. Nije bilo značajnijih razlika između sekvencijske i združene primjene. Međutim rezultati četiri retrospektivne studije koje su istraživale toksičnost primjene navedena dva modaliteta liječenja ukazuju na veću stopu plućne fibroze, lošije kozmetske rezultate (teleangiektazije i hiperpigmentacije u zračenom području) i dulju prisutnost eritema kože dojke ili torakalne stijenke nakon združene primjene radioterapije i tamoksifena.

Možemo zaključiti da rezultati retrospektivnih studija ukazuju da primjena radioterapije združeno ili sekvencijski s tamoksifenom pokazuje jednake rezultate u lokalnoj kontroli bolesti i sveukupnom preživljenju. Neke studije ipak ukazuju na povećani rizik plućne fibroze i ostalih komplikacija u združenom načinu liječenja.

S obzirom da nemamo podatke prospektivnih randomiziranih studija, prvenstveno o dugoročnoj toksičnosti, većina autora ipak savjetuje primjenu združenog načina liječenja s povećanim oprezom i savjetuje da sve dok ne postoji niti jedan pokazatelj dobiti za združeni način liječenja hormonsku terapiju treba primjenjivati nakon završene radioterapije.

Aromatazni inhibitori i radioterapija

Treća generacija hormonske terapije, ***aromatazni inhibitori***, u većini je studija adjuvantne terapije hormonski ovisnog raka dojke pokazala prednost pred tamoksifenom u produljenju perioda bez bolesti, a u nekima i dobit u sveukupnom preživljenju. Nažalost niti jedna od navedenih studija nije specificirala sekvencioniranje radioterapije i hormonske terapije.

Nedavno objavljeni rezultati Azrie i sur. pokazuju aditivni efekt združene primjene letrozola i radioterapije *in vitro*. Letrozol povećava radiosenzitivnost blokirajući stanice u fazi G1 staničnog ciklusa, posljedično inhibirajući staničnu proliferaciju.

Bollet i suradnici su objavili rezultate retrospektivne studije neoadjuvantne primjene radioterapije i anastrozola. Združena primjena anastrozola i radioterapije rezultirala je značajnom stopom kliničke i patološke regresije bolesti, iako su opisane i teške mukokutane reakcije povezane sa združenim oblikom liječenja.

Iako su aromatazni inhibitori postali standard u hormonskom liječenju postmenopauzalnih bolesnica s ranim rakom dojke, postoji vrlo malo podataka o združenoj primjeni aromataznih inhibitora i adjuvantne radioterapije. Trenutno postoje dvije randomizirane studije koje istražuju sekvencioniranje aromataznih inhibitora i radioterapije, COHORT studija, faze II. s letrozolom i francuska multicentrična studija s anastrozolom, čiji se rezultati tek očekuju.

SEKVENCIONIRANJE ADJUVANTNE IMUNOTERAPIJE I RADIOTERAPIJE

Trastuzumab

U posljednjih je nekoliko godina postao vrlo značajan u adjuvantnoj terapiji HER-2 pozitivnih bolesnica s ranim rakom dojke. Poznato je da 15-20% bolesnica s rakom dojke ima HER 2 pozitivne tumore i da je prognoza tih bolesnica do pojave ciljane terapije bila lošija. Učinak trastuzumaba na produljenje perioda bez bolesti i sveukupno preživljenje u adjuvantnoj terapiji bolesnica s ranim rakom dojke pokazan je u pet multicentričnih randomiziranih studija. Potrebno je, međutim, naglasiti da je optimalni način sekvencioniranja trastuzumaba u odnosu na kemoterapiju i radioterapiju i dalje nejasan.

Kod bolesnica s metastatskim rakom dojke randomizirane studije dokazale su sinergistički učinak trastuzumaba i taksana koji dovodi do poboljšanja u preživljenju u usporedbi s monokemoterapijom. Osnovna nuspojava vezana uz liječenje trastuzumabom u bolesnica koje su prethodno ili združeno primale antracikline je srčana disfunkcija.

Preliminarni rezultati pokazuju da zračenje pored citotoksičnog učinka na maligne stanice može dovesti i do prekomjerne ekspresije HER-2 na tumorskim stani-

cama. Studije *in vitro* Pietrasa i sur. ukazuju da trastuzumab povećava radiosenzitivnost tumora. Usprkos tomu klinički podaci o združenoj primjeni trastuzumaba i radioterapije nedostaju i ograničeni su na tri sažetka koji su objavljeni na posljednjim kongresima ASCO i ASTRO. Bellon i sur. navode povećanu stopu pulmonalne toksičnosti i kožnih reakcija gradusa II. Belkacemi i sur. opisuju značajnu ezofagealnu i akutnu srčanu toksičnost u bolesnica kojima su u polju zračenja bili i limfni čvorovi uz unutrašnju mamarnu arteriju združeno s tjednim aplikacijama trastuzumaba.

Suprotno navedenom, Halyard i sur. ne opisuju akutne reakcije toksičnosti kod združene primjene trastuzumaba i radioterapije, ali je važno istaknuti da bolesnicama u polje zračenja nisu bili uključeni limfni čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju.

Združena primjena trastuzumaba i radioterapije u adjuvantnom liječenju može poboljšati učinkovitost oba načina liječenja. Pretpostavlja se da se novim radioterapijskom tehnikama, kao npr. IMRT i boljom selekcijom bolesnica kojima je potrebno zračiti limfne čvorove uz unutarnju mamarnu arteriju može značajno smanjiti toksičnost na medijastinalne organe.

Potrebno je naglasiti da je još prerano za donošenje bilo kakvih čvrstih zaključaka te da su potrebni rezultati randomiziranih studija kako bismo verificirali sigurnost i učinkovitost navedenog načina liječenja. U međuvremenu radioterapiju, posebice limfnih čvorova uz unutarnju mamarnu arteriju, združeno s trastuzumabom treba rabiti uz krajnji oprez vodeći posebnu pozornost na zaštitu srca.

ZAKLJUČAK

Sve je veći broj bolesnica kojima je indicirano provođenje adjuvantne terapije kombinacijom nekog (ili više) oblika sustavnog onkološkog liječenja s radioterapijom, te je riječ o svakodnevnoj kliničkoj praksi. Adjuvantna radioterapija dovodi do poboljšanja u lokalnoj kontroli bolesti i preživljenju, a dodatak sustavnih oblika liječenja dodatno smanjuje rizik od lokalnih recidiva i poboljšava preživljenje.

Ukoliko je radioterapija jedini oblik adjuvantnog liječenja, preporuča se započeti je što prije, 8-20 tjedana od operacije.

Najnovije studije i meta-analize ukazuju da nema značajne razlike između različitih načina sekvencioniranja kemoterapije i radioterapije na preživljenje ili recidiv bolesti, ukoliko se zračenje započne unutar 6-7 mjeseci nakon operacije. Za razdoblje odgode radioterapije skovana je kratica ASARA (As Short As Reasonably Achievable).

U skladu s trenutnim spoznajama, u bolesnica kojima je indicirana kemoterapija bazirana na antraciklinima uz eventualni dodatak i taksana, preporuča se sekvencijska primjena, prvo kemoterapije, a potom radioterapije.

Konkomitantna (združena) primjena kemoterapije i radioterapije moguća je u nekim slučajevima (npr. kod protokola CMF), a u tijeku je najveća klinička studija koja će pružiti više odgovora o učinkovitosti i sigurnosti ovog načina liječenja.

Primjena radioterapije združeno ili sekvencijski s tamoksifenom pokazuje jednake rezultate u lokalnoj kontroli bolesti i sveukupnom preživljenju. Neke studije ipak ukazuju na povećani rizik plućne fibroze i ostalih komplikacija u združenom načinu liječenja. S obzirom da nemamo podatke prospektivnih randomiziranih studija, prvenstveno o dugoročnoj toksičnosti, većina autora ipak savjetuje povećani oprez pri primjeni združenog načina liječenja tamoksifena i RT.

Iako su aromatazni inhibitori postali standard u hormonskom liječenju postmenopauzalnih bolesnica s ranim rakom dojke, postoji vrlo malo podataka o združenoj primjeni aromataznih inhibitora i adjuvantne radioterapije, stoga se za sada preporuča sekvencijska primjena aromataznih inhibitora, nakon radioterapije.

Združena primjena trastuzumaba i radioterapije u adjuvantnom liječenju može poboljšati učinkovitost obaju načina liječenja, no s obzirom na kardiotoksičnost trastuzumaba, bit će potrebno pričekati rezultate randomiziranih studija u kojima se, s radioterapijske strane, osobita pozornost poklanja zaštiti srca, kako bismo verificirali sigurnost i učinkovitost navedenog načina liječenja. Za sada se, izvan kliničkih studija, ne preporuča konkomitantna primjena imunoterapije i radioterapije.

Standardna primjena antraciklina, taksana i trastuzumaba u bolesnica s rakom dojke naglašava potrebu za iznalaženjem načina liječenja koji će smanjiti negativan učinak liječenja na srce, ali i na pluća. Intenzivno se istražuju nove, sofisticirane radioterapijske tehnike (npr. IMRT, brahiterapijska parcijalna iradijacija dojke, hipofrakcionirana akcelerirana RT uz citoprotekciju amifostinom, RT vođena slikovnim prikazom...), koje će omogućiti dodatno smanjenje toksičnosti ovog načina liječenja. Također se istražuju različite sheme frakcioniranja radioterapije, koje skraćuju njezino trajanje.

Primjena genomike (mikro-čipovi) i proteomike omogućuje daljnje individualiziranje terapijskog pristupa selekcijom bolesnica koje će najviše profitirati izborom specifičnog (određenog) načina liječenja – boljom procjenom njihovih prognostičkih i prediktivnih čimbenika, uključujući npr. sklonost recidivu te odgovor na pojedini oblik liječenja (npr. radiosenzitivnost tkiva). Cilj je da se jednog dana za svaku bolesnicu može primijeniti individualni pristup „krojeći" joj terapiju koja će za nju biti najučinkovitija, a uz najmanje nuspojava.

Literatura

[1] Arcangeli G, et al. A phase III randomised study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(1):161-7.

[2] Arriagada R, Lê MG. Number of positive axillary lymph nodes and post-mastectomy radiotherapy effect in breast cancer patients. Radiother Oncol 2007;84:102–103.

[3] Bartelink H. Systemic adjuvant therapies and radiotherapy to the conserved breast: Strategies revisited. The Breast 2007;16:84-8.

[4] Benchalal M et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery. Cancer 2005;104:240-50.

[5] Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2005;23(9):1934-40.

[6] Bowden SJ, Fernando IN, Burton A. Delaying Radiotherapy for the Delivery of Adjuvant Chemotherapy in the Combined Modality Treatment of Early Breast Cancer: Is It Disadvantageous and Could Combined Treatment be the Answer? Clin Oncol 2006;18(3):247-56.

[7] Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol 2008;87(1):3-16.

[8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005;366:2087-106.

[9] Chargari C, Toillon A, MacDermed D, Castadot P, Magnè N. Concurrent hormone and radiation therapy in patients with breast cancer: what is the rationale? Lancet Oncol 2009;10:53-60.

[10] Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, et al. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. Proc Amer Soc Clin Oncol 2006;24:8.

[11] Han S, Kim J, Sohn S, Kwak G-H, Kim J-, Park K. Feasibility of concurrent adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery in early breast cancer. J Surg Oncol 2007;95:45-50.

[12] Harris EER, Christensen VJ, Hwang W-T, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. J Clin Oncol 2005;23:11-6.

[13] Hébert-Croteau N, Freeman C, Latreille J, Brisson J. Delay of radiation therapy and outcomes of breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:1342-3.

[14] Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No: CD005212. DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub2.

[15] Huang J, Barbera L, Brouwers M, Bowman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A Systematic Review J Clin Oncol 2003;21(3): 555-63.

[16] Livi L, Pairar F, Saieva C, Scoccianti S, Dicosmo D, Borghesi S, et al. Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. Radiother Oncol 2007;82(3):287-93.

[17] Markiewicz D, Fox K, Schultz D, et al. Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation therapy of early stage breast cancer. Cancer J Sci Am 1998;4:185-93.

[18] Markiewicz DM, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:661-8.

[19] Mackillop WJ: Killing time: The consequences of delays in radiotherapy. Radiother Oncol 2007;84:1-4.

[20] Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:16-23.

[21] Overgaard M, Nielsen HN, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DCBC 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247–253.

[22] Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:24-9.

[23] Pierce LJ, Lew D, Hutchins L, et al. Patterns of recurrence by sequence of chemotherapy and radiotherapy in early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:127.

[24] Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 1996;334(21):1356-61.

[25] Rouëssé J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, et al.; Centre René Huguenin Breast Cancer Group. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(4):1072-80.

[26] Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. J Clin Oncol 2005;23:30-40.

[27] Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: A retrospective single-institution study. Radiother Oncol 2009;90:122-6.

[28] Smith IE, Ross GM. Breast Radiotherapy after Lumpectomy — No Longer Always Necessary N Engl J Med 2004;351:1021-3.

[29] Toledano A, Azria D, Garaud P, Fourquet A, Serin D, et al. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: Final results of the ARCOSEIN trial. J Clin Oncol 2007;25:405-10.

[30] Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspectives. Crit Rev Oncol/Hematol 2008;doi:10.1016/j.critrevonc.2008.09.002

[31] Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18:1220-9.

[32] Wyatt RT et al. The effect of delays in radiotherapy treatment on local control. Phys Med Biol 2003;48:139-55.

UDK 618.19-006-085.849
Izlaganje sa znanstvenog skupa
Prihvaćeno za tisak: 27. svibnja 2009.

MOLEKULARNA PODLOGA REZISTENCIJE RAKA DOJKE NA RADIOTERAPIJU

Marija Petković[1], Ingrid Belac-Lovasić[1], Ines Mrakovčić Šutić[2], Dragan Trivanović[3], Franjo Lovasić[4]

[1]Zavod za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci,
[2]Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci,
[3]Zavod za hematologiju i onkologiju Opće bolnice u Puli,
[4]Opća kirurgija Kliničkog bolničkog centra u Rijeci

Sažetak

Molekularna osnova osjetljivosti na zračenje i kemoterapiju predstavlja složeni zbir staničnih i tkivnih reakcija. Iako je do sada istražen čitav niz gena i proteina koji sudjeluju u odgovoru stanica na zračenje, još uvijek nisu jasni čimbenici koji u nekih bolesnica oboljelih od raka dojke dovode do radiorezistencije sa posljedičnom pojavom recidiva u dojci i/ili pojavom metastatske bolesti. Budućnost liječenja svih malignih tumora, tako i karcinoma dojke, vjerojatno će se zasnivati na individualnoj terapiji za oboljele koji će omogućiti analiza njihovog genoma.

Ključne riječi: Radioterapija, rezistencija, molekularna podloga

Radioterapija predstavlja važan oblik liječenja velikog broja bolesnica sa rakom dojke. Smatra se da je ona prikladan način liječenja žena sa visokim rizikom za recidiv nakon mastektomije. Randomizirane kontrolirane studije su pokazale kako radioterapija dojke nakon široke lokalne ekscizije za lokalizirani duktalni karcinom *in situ* (DCIS) i kod ranih invazivnih karcinoma kao i radioterapija aksile u invazivnih karcinoma sa pozitivnom aksilom, značajno smanjuje incidenciju lokalnog recidiva. Kod žena kod kojih je, međutim, došlo do recidiva, nisu posve jasni funkcionalni mehanizmi koji stoje iza otpornosti stanica na radioterapiju [2,3].

Varijable koje određuju odgovor na radioterapiju mogu se grupirati u tri različite kategorije: intrinzičnu radiosenzitivnost, status oksigenacije tumora i tumorski proliferacijski potencijal (T-pot). S druge strane, klinički prediktori reakcije na radioterapiju mogu se podijeliti na: određivanje *ex vivo* frakcije stanica koja preživljava 2

Gy korišenjem klonogenih testova preživljavanja, korištenje elektroda radi mjerenja tumorskog statusa oksigenacije i određivanje T-pot-a [4]. Odgovor tumorskih stanica na radioterapiju također ovisi o već dobro poznatim parametrima kao što su ukupna doza zračenja, vrijeme zračenja i veličina frakcija [5].

Stanični odgovor na radioterapiju: Stanični ciklus se sastoji od četiri faze – S (DNK sinteze), M (mitoze), i faze prije i nakon S faze tzv. G1 i G2 faze. Za vrijeme staničnog mirovanja kažemo da je stanica u G0 fazi. Stanica je najosjetljivija na radioterapiju u M fazi. Pojam frakcije koja raste u tumora odnosi se na proporciju stanica koje su u proliferaciji. Shodno tome, što je veća frakcija rasta, veći broj stanica nalazi se u proliferaciji te će zračenje određenom dozom moći uništiti veći broj stanica. Reakcija visokoenergetskih x zraka sa molekulama tkiva uzrokuje ionizaciju i otpuštanje elektrona što dovodi do sekundarnog oštećenja priležećih tkiva uključujući i DNK putem mehanizma koji je ovisan o kisiku. Pri tom može doći do jednostrukih ili dvostrukih lomova lanaca DNK. Jednostruki lomovi nisu toliko važni budući ih stanični enzimi mogu popraviti, međutim dvostruke lomove je teško ili nemoguće popraviti [6]. Mehanizmi koji ipak mogu dovesti do popravka dvostrukih oštećenja se dijele na dvije skupine: popravak nehomolognim spajanjem krajeva i popravak homolognom rekombinacijom.

Dvostruki lomovi dovode do čitavog niza kromosomskih anomalija koje onemogućavaju normalne mitoze te uzrokuju programiranu staničnu smrt (apoptozu). DNK oštećenje, međutim, ne ometa većinu stanica u obavljanju normalnih fizioloških funkcija, te se oštećenje manifestira samo kada se stanica pokušava dijeliti. Tako se npr. u stanica koje se u tijelu ne mogu više dijeliti oštećenja niti ne moraju manifestirati.

Izlaganje ionizirajućem zračenju dovodi do oštećenja DNK koje izaziva čitav niz reakcija na to oštećenje uključujući mirovanje stanica, apoptozu, reproduktivnu smrt i dr. Svaki Gy apsorbirane doze izaziva oko 40 dvostrukih lomova DNK te se čini da su upravo te lezije odgovorne za zračenjem uzrokovanu smrt stanica [7].

Odgovor na oštećenje DNK započinje prepoznavanjem dvostrukog oštećenja iza čega slijedi visoko regulirana kaskada prijenosa signala koja mijenja funkciju efektorskih proteina. Efektorski proteni npr. reguliraju progresiju staničnog ciklusa i modifikaciju kromatina oko mjesta oštećenja. Također dovode do regrutacije proteina važnih za popravak DNK, dok putem apoptoze ili mitotske smrti dovode do umiranja stanice. Moguće je da i normalne genske varijacije (polimorfizmi) doprinose različitosti funkcija ovih proteina između pojedinaca i moduliraju stanične odgovore na ionizirajuće zračenje u tumora i normalnog tkiva. Iako ionizirajuće zračenje izaziva mnoštvo oštećenja DNK, dvostruki lomovi su najvažniji u smislu radiosenzitivnosti tumorskog i normalnog tkiva.

Podaci pokazuju da osjetljivi mehanizmi mogu razlikovati DNK lezije koje mogu biti brzo popravljene proteinima za popravak u odnosu na one koje zahtijevaju veći

odgovor kao što je aktivacija kontrolnih točaka (engl. checkpoint) staničnog ciklusa. Iako je većina inicijalnih senzornih molekula nepoznata, podaci ukazuju na postojanje općeg modela u kojem proteini koji spajaju krajeve DNK regrutiraju članove porodice PI3-kinaza-slične kinazi (engl. PI3-kinase-like kinase-PIKK) na oštećeno mjesto. Oni fosforiliraju kromatin (histone) uokolo mjesta prijeloma i određene signalne transdukcijske proteine. Ovi prijenosnici signala druge faze pak regrutiraju specifične enzime za popravak na mjesto oštećenja i dovode do širih promjena u progresiji staničnog ciklusa ili staničnoj smrti [5].

Dobro je poznat proces nehomolognog spajanja krajeva (engl. non–homologous end joining-NHEJ). Naime, slobodni krajevi dvostruko prelomljene DNK se inicijalno povezuju i zaštićuju pomoću dva heterodimera koja se zovu Ku 70 i Ku 86. Time se regrutira i aktivira katalitička podjedinica PIKK enzima koja se zove DNK protein kinaza (engl. DNA protein kinase-DNA-PKcs), koja zajedno sa Ku regrutira čimbenike potrebne za NHEJ.

Ataxia teleangiectasia (AT) je autosomno recesivno genski poremećaj povezan sa neurološkom disfunkcijom, poremećajima rasta i izrazitom radiosenzitivnošću. Mutirani gen odgovoran za poremećaj je ATM i kodira protein nazvan ATM kinaza koja je član fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI 3-K). Zračenje uzrokuje aktivaciju ATM kinaze koja fosforilira čitav niz važnih tvari koji su uključene u popravak DNK, apoptozu i stanično mirovanje. Dokazano je kako je aktivacija ATM kinaze rani događaj u staničnom odgovoru na ionizirajuće zračenje.

Različite skupine DNK oštećenja se popravljaju različitim skupinama efektorskih proteina. Za dvostruko oštećenje DNK to su NHEJ i RAD51-ovisna homologna rekombinacija i homologno usmjereno spajanje jednog lanca. Svaki od njih ima različite posljedice na stanično preživljenje i stabilnost genoma. NHEJ se vjerojatno aktivira tijekom G0/1 i rane S faze. RAD51-ovisna homologna rekombinacija potrebuje prisustvo sestrinske kromatide i zbiva se u S i G2 fazama. Vrlo se malo pak zna o ovisnosti staničnog ciklusa o homologno usmjerenom jednolančanom spajanju. NHEJ ne mora nužno uspješno obnoviti originalnu sekvenciju, štoviše on je sklon pogreškama, ali može obnoviti fizički integritet DNK. [8]. Proteini uključeni u proces NHEJ uključuju Ku 70/80, DNK-PKcs, XRCC4 i ligazu 4, a gubitak bilo koje od njih mijenja osjetljivost na zračenje.

HR se zbiva samo u S/G2 fazama staničnog ciklusa, posebice u slabije diferenciranim stanicama, a zasniva se na homolognom sekvencioniranju od sestrinske kromatide kako bi se osigurao uzorak za visoko precizan popravak oštećenog segmenta DNK. Ovaj proces uključuje izmjenu jednostrukih DNK lanaca između homolognih kromosoma/kromatida.[8] Proteini popravka koji su uključeni u HR uključuju BRCA1, BRCA2, RAD51 i RAD52 proteine.

Izostanak popravka DNK može dovesti do G1 mirovanja i stanične inaktivacije ili do genomske nestabilnosti ili do nestabilnosti genoma što dovodi do karcino-

geneze kroz aktivaciju onkogena, inaktivaciju tumor supresorskih gena ili gubitka heterozigotnosti, dok u germinativnih stanica može dovesti do urođenih grešaka. Oštećenja DNK prepoznaju posebna mjesta u staničnom ciklusu koja omogućavaju popravke. Posljedica su mirovanje stanica u G1 fazi, G2, M fazama, a može doći i do usporavanja S faze [9]. Oštećenja u putovima kontrolnih točaka dobro su proučena i mogu u grubo biti podijeljena u: segment koji prepoznaje DNK leziju, segment transdukcije signala koji se sastoji od protein kinaza i efektorske komponente koja izravno utječe na dijelove mašinerije staničnog ciklusa [9].

Postoji čitav niz čimbenika uključenih u radiorezistenciju raka dojke. U osnovi ih možemo podijeliti na skupinu vanjezgrenih i skupinu jezgrenih čimbenika.

Vanjezgreni čimbenici uključeni u radiorezistenciju

Receptor za faktor rasta sličan inzulinu-I (engl. insulin-like growth factor-I-IGF-IR): IGF-IR je tirozin kinaza, transmembranski receptor koji nalazimo u gotovo svim tkivima. Smatra se važnim regulatorom staničnog rasta, diferencijacije, transformacije i apoptoze, a uključen je i u razvoj karcinoma dojke. Kod karcinoma dojke koji imaju pozitivne estrogenske receptore često nalazimo povišene razine IGF-IR i njegovih supstrata kao i inzulin-receptor supstrata-1 (IRS-1), te se ove karakteristike povezuju sa povišenom radiorezistencijom i povratom bolesti. Peretz i sur. su objavili fundamentalnu vezu između ATM funkcije i IGF-IR ekspresije i sugerirali kako smanjena ekspresija IGF-IR doprinosi radiosenzitivnosti AT stanica [2]. Pokazali su da AT stanice eksprimiraju niske razine IGF-IR i da su radiosenzitivnije od stanica iz naizgled zdravih pojedinaca. Komplementacija AT stanica sa ATM cDNK rezultira u povećanju aktivnosti IGF-IR promotora i razine IGF-IR, što posljedično vodi povećanju radiorezistencije. Turner i sur. su objavili svoje eksperimente na fibroblastima i primarnim tumorima dojke i pokazali da ekspresija IGF-IR izravno utječe na radiorezistenciju. Pokazali su kako su visoke razine IGF-IR u korelaciji sa povećanim povratom bolesti nakon lumpektomije i zračenja [2,10].

Put fosfatidilinozitol 3 kinaze (PI-3K): Ovaj put ima presudnu ulogu u staničnoj progresiji na taj način što potiče staničnu proliferaciju, a inhibira apoptozu. Serin/treonin protein kinaza PKB (poznata i kao Akt) je ključni efektor u putu PI-3K i vrši svoj učinak inicijacijom S faze i u G2-M tranziciji staničnog ciklusa. Liang i sur. proveli su studiju koja je pokazala kako PI-3K/Akt aktivnost doprinosi rezistenciji humanih stanica raka dojke na ionizirajuće zračenje [2]. S druge strane, inhibicija PI-3K/Akt puta senzibilizira stanice humanog raka dojke na radioterapiju, što dovodi do pretpostavke kako bi Akt mogao biti potencijalna meta koja pojačava odgovor na radioterapiju u bolesnica sa rakom dojke.

Epidermalni faktor rasta (EGF): Ovaj čimbenik je prisutan u vanstaničnom okolišu i dobro je poznato kako kontrolira normalni rast stanica i proliferaciju. Wollman

i sur. su, u svojim *in vitro* studijama gdje su koristili MCF-7 stanice raka dojke koje su bile hormonalno deprivirane, pokazali kako EGF koji damo prije zračenja povećava radiorezistenciju stanica. Ovi učinci su se mogli inhibirati specifičnim protutijelima na EGF receptor. EGF je konkomitantno povisio frakciju stanica u S fazi i razine unutarstaničnog glutationa (GHS).

Receptori za humani epidermalni faktor rasta: EGF receptor (EGFR/HER1) je prvi koji je kloniran, a slijedili su usko povezani članovi porodice HER2, HER3 i HER4. Danas poznati podaci pokazuju da je pretjerana ekspresija EGFR povezana sa otpornošću na radioterapiju i na druge oblike adjuvantne terapije [2]. Mehanizmi modulacije odgovora na radioterapiju putem HER-ova složeni su i različiti. Vjeruje se da članovi EGFR obitelji nakon aktivacije iniciraju puteve prijenosa signala što za posljedicu ima poticanje preživljenja i proliferacije nakon zračenja [11]. Nadalje, pokazano je da Her inhibitori utječu na stanični odgovor na ionizirajuće zračenje na različite načine, uključujući indukciju apoptoze, mirovanja staničnog ciklusa i sprečavanja DNK oporavka. Liang i sur. su ispitivali učinak inhibicije HER2 na radiosenzitivnost stanica humanog raka dojke na šest staničnih linija raka dojke sa različitim razinama HER2 koristeći trastuzumab, humanizirano monoklonsko protutijelo protiv HER2. Uvidjeli su da izlaganje stanica trastuzumabu smanjuje razinu HER2 i senzibilizira ove stanice za vrijeme radioterapije.

Vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF): VEGF je važan medijator proliferacije i preživljenja endotelnih stanica. Različiti pokusi su pokazali povezanost VEGF-a i rezistencije na tumore [12]. Linderholm i sur. su analizirali sadržaj VEGF u 302 pacijenta sa negativnim limfnim čvorovima koji su bili liječeni samo lokoregionalnom radioterapijom kako bi se utvrdila njegova povezanost sa periodom bez relapsa i sveukupnim preživljenjem. Mjerenja su vršena korištenjem enzimatskog imunotesta na veću izoformu VEGF165. Njihovi su rezultati sugerirali da je VEGF165 značajan prediktor vremena bez relapsa i sveukupnog preživljenja, posebice u bolesnica sa T1 tumorima ili tumorima sa pozitivnim estrogenskim receptorima. Iako postoje mnogi čimbenici koji mogu dovesti do neuspjeha radioterapije, ključnu ulogu ima hipoksija. VEGF, snažan medijator angiogeneze, povišen je pod uvjetima hipoksije. Mehanizmi interakcije ionizirajućeg zračenja i angiogeneze su složeni i uključuju interakciju između tumorske strome i krvih žila i samih tumorskih stanica. Sprovedeno je više eksperimentalnih studija koje su izvedene kako bi se pokazao terapeutski potencijal antiangiogenih čimbenika te je nađeno da, u koliko se ove tvari koriste u kombinaciji sa ionizirajućim zračenjem, dolazi do porasta odgovora na zračenje [2].

Ciklin D1: U oko 20% oboljelih od raka dojke nađena je amplifikacija ciklina D1 i pretjerana ekspresija proteina ciklina D1. Neke studije su pokazale da je pretjerana ekspresija ciklina D1 povezana sa višom incidencijom neuspjeha lokoregionalne

terapije zračenjem. Treba međutim ispitati da li je razlog tome rezistencija na radioterapiju ili veća rezidualna količina mikroskopskih tumorskih stanica [13].

Intranuklearni čimbenici uključeni u rezistenciju: p53:

Mutacija ovog gena koji je smješten na 17p kromosomu najčešća je genska alteracija u primarnog raka dojke u ljudi. p53 protein je izravni supstrat za zračenjem aktiviranu ATM kinazu nakon čega slijedi fosforilacija. Aktivirani p53 protein inducira niz gena koji su odgovorni za mirovanje stanice i apoptozu [9].

Mutacije p53 povezane su sa lošijom prognozom i sa kemo/radiorezistencijom zbog nemogućnosti aktivacije apoptoze ovisne o p53. Kako bi spoznali prognostičku vrijednost p53, Marchetti i sur. su analizirali p53 gen u 13 bolesnica sa visoko rizičnim karcinomima dojke sa 10 ili više pozitivnih limfnih čvorova u aksili. Pokazali su porast relapsa u grupi sa mutiranim p53. Mehanizam koji stoji iza razvoja radiorezistencije u grupi sa mutacijom p53 nije još u potpunosti jasan ali se vjeruje da gubitak kontrole nad staničnim ciklusom, DNK popravku i apoptozi, dovodi do radiorezistencije i zadržavanja defekata uzrokovanih zračenjem u progenitorskim stanicama sveukupno ozračenih stanica [14].

P53 je multifunkcionalni efektor koji djeluje na ključnoj poziciji na dnu kaskade kojom putuje signalni put po oštećenju DNK. Njegova tako važna uloga može nestati, a posljedica je njegove mutacije koja je prisutna u više od polovine humanih malignih bolesti. Rak dojke nije iznimka tako da u 20-40% oboljelih od raka dojke nailazimo na mutaciju p53. Kratko nakon izlaganja ionizirajućem zračenju, p53 se akumulira i veže za specifičnu DNK sekvenciju u uzlaznim regulatornim regijama gena. To su geni koji reguliraju kontrolne točke staničnog ciklusa ($p21^{waf1}$, 14-3-3-theta), oni koji reguliraju apoptozu (npr. Bax) te oni koji negativno reguliraju p53 (MDM2). Odgovor p53 određuje da li će stanica aktivirati popravak DNK ili apoptozu, da li će stanica ući u proliferaciju nakon popravka te, u koliko popravak ne uspije, da li stanica ostaje u trajnom mirovanju ili riskira mitotsku smrt. Nakon dugo godina istraživanja čini se da je stanična radiosenzitivnost smanjena u koliko nedostaje funkcionalni p53 protein.

BRCA1 i BRCA2: BRCA1 i BRCA2 geni su odgovorni za oko 80-90% hereditarnog raka dojke. BRCA1 i BRCA2 se nasljeđuju autosomno dominantno sa nekompletnom penetracijom. Funkcioniraju kao tumor supresorski geni i imaju važnu ulogu u popravku DNK, posebice u popravku putem ekscizije nukleotida, homolognog i spajajućeg popravka te homolognog rekombinacijskog popravka. U koliko stanica nije u mogućnosti popraviti oštećenja putem gore navedenih popravaka, dolazi do kromosomskih abnormalnosti koje okidaju apoptozu. Iako mutacije BRCA1 i BRCA2 gena koreliraju sa predispozicijom za rak, svega 5% oboljelih od raka dojke pokazuje mutacije ili BRCA1 ili BRCA2 gena. BRCA1, je tumor supresorski gen povezan sa

porodicom tumora dojke i jajnika te ima važnu ulogu u transkripcijski uvjetovanom popravku oksidativnog DNK oštećenja. BRCA1 ima širu ulogu u popravku i kontroli staničnog ciklusa kroz interreakciju sa ATM, CHK1, CHK2, NBS-1 i c-Abl [14]. BRCA2 ima izravan utjecaj na HR kontrolu RAD51 proteina koji započinje potragu za uzorkom koji omogućava homologni popravak. U trenutku kada stanica izgubi oba normalna BRCA2 gena, prekapča se na postupak stvaranje jednolančanog spajanja sa mnogo većim stupnjem spontanih i zračenjem uzrokovanih delecijskih mutacija. Vjeruje se da BRCA2 ima određenu ulogu u regulaciji mitoze i stanične diobe. Različiti podaci govore ili o radiosenzitivnosti ili radiorezistenciji na zračenje uzrokovanoj mutacijama BRCA 1 i BRCA 2 gena. [4].

HER2/neu (poznat i kao c-erb B2): Ovo je protoonkogen lokaliziran na 17q kromosomu i kodira za HER2 protein. Vjeruje se da HER protein ima važnu ulogu u staničnom preživljavanju i proliferaciji nakon ionizirajućeg zračenja inicirajući puteve signalne transdukcije [11]. Gen c-erb B2 i protein HER2 su pretjerano eksprimirani u oko 30% žena sa rakom dojke. Dobro je poznato kako je pretjerana ekspresija HER2/neu povezana sa agresivnijim tijekom bolesti. Postoji sasvim dovoljno dokaza kako bi se moglo ustvrditi da su EGFR (koji uključuju HER1 i HER2) povezani sa rezistencijom na radioterapiju i drugim oblicima adjuvantnog liječenja.

Telomere: Telomere su esencijalni funkcionalni elementi eukariotskih kromosoma. Odgovorne su za održanje stabilnosti kromosoma tijekom staničnog ciklusa, a imaju i važnu ulogu u staničnom odgovoru na oštećenje DNK. U radiosenzitivnih stanica uočeno je smanjenje duljine telomera..

c-Abl: c-Abl je nereceptorska tirozin kinaza sa mnoštvo funkcija. Njezina uloga pri oštećenju DNK sastoji se od upućivanja signala efektorima staničnog ciklusa i efektorima popravka DNK. c-Abl fosforilira p53 i p73 te posljedično mijenja obrazac gena koje aktivira putem transkripcije.

Bcl-2: Bcl-2 (engl. B-cell leukaemia/lymphoma) je protoonkogen eksprimiran u mnogim zdravim tkivima i tumorima, a promovira stanično preživljenje blokiranjem apoptoze. Iako Bcl-2 protein potiče preživljenje tumorskih stanica, Bcl-2 ekspresija je povezana sa povoljnim prognostičkim indikatorima u raku dojke. Vjeruje se da je to stoga što produžava stanični ciklus i usporava tumorsku proliferaciju. Međutim, njegova uloga u posredovanju radiorezistencije još nije jasna.

Survivin: Survivin je inhibitor proteina apoptoze koji je pretjerano eksprimiran u većini humanih tumora, uključujući rak dojke, ali ga nema u zdravom tkivu. Survivin je povezan sa puno agresivnijim ponašanjem i smanjenim preživljenjem u mnoštva tumora. Regulira G2/Mfazu staničnog ciklusa povezujući se sa mitotskim vretenom i izravno inhibira ekspresiju kaspaze-3 i 7 u raku dojke [16].

Poznato je da u tumorima postoji dezorganizirano krvožilje i neogovarajući dotok krvi koji rezultira hipoksijom. Jedan od važnih čimbenika radiorezistencije tumora je upravo njihova hipoksija. Naime, hipoksične stanice su 2.5-3 puta rezistentnije na ubijanje ionizirajućim zračenjem od aerobnih stanica. Hipoksični mikrookoliš u tumorima potiče mutacije i metastaze i vrši selekciju prema agresivnom tumorskom fenotipu. Ključni faktor u ovom procesu je hipoksijom inducirani faktor (engl. hypoxia-inducible factor-HIF) koji regulira transkripciju hipoksijom aktiviranih gena [18]. Iako teška hipoksija vodi staničnoj smrti, kod mnoštva tumora došlo je do genskih alteracija koji povećavaju otpornost na apoptozu. Ove stanice su obično deficijentne u tumor supresoru p53. Gubitak p53 funkcije kroz mutaciju, deleciju gena ili deregulaciju puteva zbiva se u većine tumora. P53 negativni tumori pokazuju niži odgovor na antiangiogenu terapiju, pokazujući smanjenu ovisnost ovih tumora na opskrbu krvlju. Barem 70 gena je identificirano kao meta za HIF, implicirajući ovaj transkripcijski faktor kao predominantni regulator homeostaze kisikom u stanicama [18].

Zaključak

Veliki broj eksperimentalnih studija proveden je sa željom kako bismo bolje razumjeli mehanizme uključene u radiorezistenciju stanica raka dojke. Ipak, u kliničkoj praksi trenutačno nemamo jasnih pokazatelja koji bi temeljem specifičnog molekularnog ili genskog markera odijelili skupinu bolesnica sa rakom dojke koje će odgovoriti na radioterapiju od onih kod kojih će odgovor biti loš. Uz veće razumijevanje radiorezistencije kroz eksperimentalne studije i točnim predviđanjem markera radiorezistencije, u budućnosti će biti moguće pretočiti eksperimentalne pokazatelje u randomizirane kontrolirane studije kako bi se ustanovilo da li prisustvo ili odsustvo molekularnih markera utječe na terapiju zračenjem. Ključna pitanja na koja treba odgovoriti su kako identificirati i nadići radiorezistenciju u raka dojke, na koji način prepoznati ženu koja bi mogla imati dobrobit od adjuvantne terapije zračenjem, te kako identificirati subjekte sa rizikom za kasne reakcije na zračenje, čime bi se, u navedenoj skupini bolesnika, moglo prilagoditi tehniku zračenja i indikacije za zračenje.

Literatura

[1] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, 2005.

[2] Jameel JKA, Rao VSR, Cawkwell L, Drew PJ. Radioresistance in carcinoma of the breast. Breast 2004;13:452-460.

[3] Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer 1999;85:616-628.

[4] Torres-Roca JF, Stevens CW. Predicting Response to clinical radiotherapy: past, present, and future directions. Cancer Control 2008;15(2):151-156.

[5] Tutt A, Yarnold J. Radiobiology of breast cancer. Clin Oncol 2006;8:166-178.

[6] Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller,s textbook of radiotherapy. 5th ed. Churchill Livingstone;1993, p. 253-256.

[7] Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage. Nature 2000;407:777-783.

[8] Jackson SP. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. Carcinogenesis 2002;23:687-696.

[9] Li L, Story M, Legerski RJ. Cellular responses to ionizing radiation damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:1157-1162.

[10] Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, et al. Insulin-like growth factor-I receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation. Cancer Res 1997;57:3079-3083.

[11] Sartor CI. Epidermal growth Factor familiy receptors and inhibitors: radiation response modulators. Semin Radiat Oncol 2003;13:22-30.

[12] Gupta VK, Jaskowiak NT, Beckett MA, et al. Vascular endothelial growth factor enhances endothelial cell survival and tumour radioresistance. Cancer J 2002;8:47-54.

[13] Turner BC, Gumbs AA, Carter D, et al. Cyclin D1 expression and early breast cancer recurrence following lumpectomy and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1169-1176.

[14] Xia F, Powell S. The molecular basisi of radiosensitivity and chemosensitivity in the treatment of breast cancer. Sem Radiat Oncol 2002;14(4):296-304.

[15] McIlrath J, Bouffler SD, Samper E, et al. Telomere lenght abnormalities in mammalian radiosensitive cells. Cancer Res 2001:61:912-915.

[16] Nassar A, Lawson D, Cotsonis G, Cohen C. Survivin and Caspase-3 overexpression in breast cancer: correlation with prognostic parameters, proliferation, angiogenesis, and outcome. Applied Immunohistochemistry & Mol Morphology 2008;16(2):113-120.

[17] Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1999-2009.

[18] Carroll VA, Ashcroft M. Targeting the molecular basisi for tumour hypoxia. Expert reviews in molecular medicine 2005;7(6):1-16.

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zrinski trg 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika
Akademik Slavko Cvetnić, glavni tajnik

Tehnički urednik
Ranko Muhek

Naklada
230 primjeraka

Tisak
ITG, Zagreb

Zagreb, kolovoz 2009.

ISBN 978-953-154-889-2

Knjižnica HAZU
2 000005 230011
PA-101-665

ISBN 978-953-154-889-2
9 789531 548892

100,00 kn